

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1908-1909

N° 29

RÉACTION DE FIXATION DANS LA TUBERCULOSE

Existence d'une sensibilisatrice antituberculeuse
dans le sérum des tuberculeux.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1909

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

Antoine-Alfred HANNS

INTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Né à Bindernheim (Alsace-Lorraine), le 6 Août 1882.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SPILLMANN
SIMON
ÉTIENNE
RICHON

professeur...
professeur...
agrégé.....
agrégé.....

Président.

Juges.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

A. CREPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR

21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

(Passage du Casino)

1909

RÉACTION DE FIXATION DANS LA TUBERCULOSE

Existence d'une sensibilisatrice antituberculeuse
dans le sérum des tuberculeux.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1909

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Antoine-Alfred HANNS

INTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Né à Bindernheim (Alsace-Lorraine), le 6 Août 1882.



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

}	MM. SPILLMANN	professeur...	} <i>Président.</i>
	SIMON	professeur...	
	ÉTIENNE	agrégé.....	} <i>Juges.</i>
	RICHON	agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

A. CREPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR

21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

(Passage du Casino)

1909

FACULTE DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. GROSS, O *, I ☼.
Assesseur : M. BERNHEIM, *, I ☼.

Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, *, I ☼, NICOLAS, I ☼, PRENANT, I ☼.

Professeurs.

Clinique médicale.....	M. BERNHEIM *, I ☼.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, O *, I ☼.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER *, I ☼.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I ☼.
Clinique chirurgicale.....	M. WEISS *, I ☼.
Chimie médicale et toxicologie.....	M. GARNIER, I ☼.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I ☼.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. HERRGOTT *, I ☼.
Hygiène.....	M. MAGÉ, I ☼.
Thérapeutique et Matière médicale....	M. SCHMITT, I ☼.
Anatomie descriptive.....	M. ANCEL, A ☼.
Physiologie.....	M. MEYER, I ☼.
Pathologie gén. et Pathologie interne.	M. SIMON, I ☼.
Histologie.....	M. BOUIN, I ☼.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, I ☼.
Clinique ophtalmologique.....	M. ROHMER, I ☼.
Médecine légale.....	M. PARISOT, I ☼.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, I ☼.

Professeurs-adjoints.

Clinique d'électrothérapie (1).....	M. GUILLOZ, I ☼.
Pathologie externe.....	M. VAUTRIN, I ☼.

Chargés de Cours complémentaires.

Clinique des maladies des vieillards...	M. ETIENNE, I ☼, agrégé libre.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. L. SPILLMANN, A ☼, agrégé.
Accouchements.....	M. SCHUHL, I ☼, agrégé libre.
Clinique d'orthopédie (1).....	M. FROELICH, I ☼, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie (1)...	M. JACQUES, I ☼, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires (1).....	M. ANDRÉ, I ☼, agrégé libre.
Anatomie pathologique.....	M. HOCHÉ, I ☼, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. PARIS, A ☼.

Agrégés en exercice

MM. LAMBERT, I ☼.	MM. RICHON, A ☼.	MM. DUFOUR, A ☼.
L. SPILLMANN, A ☼.	G. GROSS, A ☼.	SENCERT, A ☼.
MICHEL, A ☼.	FRUHINSHOLZ, A ☼.	ROBERT, A ☼.
HOCHÉ, I ☼.	COLLIN, A ☼.	

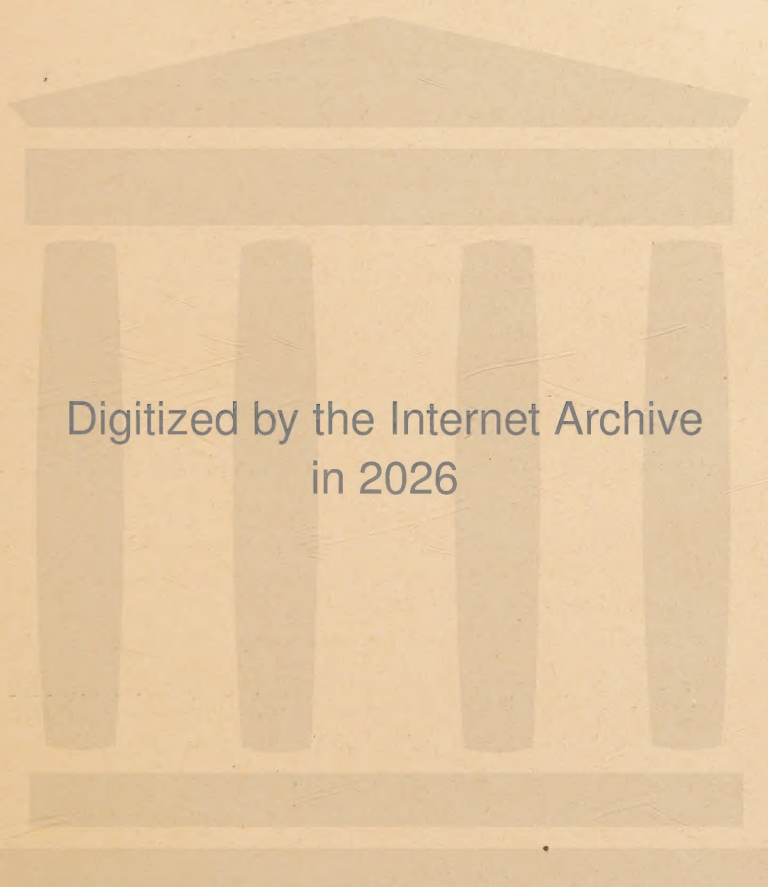
Agrégés libres

MM. REMY, A ☼, FÉVRIER, *, I ☼, ETIENNE, I ☼,
 ZILGIEN, A ☼, FROELICH I ☼, SCHUHL, I ☼, JACQUES, I ☼, ANDRÉ, I ☼.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, *, A, I ☼, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les désapprouver.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547422_0003

A mon Maître :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. SPILLMANN

Dont j'ai été l'interne pendant 2 ans

Hommage de respectueuse admiration et de reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMON

Auquel appartient le sujet de cette thèse

Et qui m'a constamment guidé de ses conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ÉTIENNE

Dont j'ai été l'interne pendant une année

Hommage de reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. SPILLMANN

Dont les conseils m'ont été d'un si grands secours

Hommage de reconnaissance.

INTRODUCTION

SOMMAIRE :

Les anticorps. — Anticorps normaux, anticorps artificiels. —

Les deux types d'anticorps : agglutinines ; sensibilisatrices ;
on décèle ces dernières par la réaction de Bordet et Gengou.

Le sérum sanguin jouit de propriétés antitoxiques et antibactériennes. Ces propriétés sont dues à des substances auxquelles on a donné le nom d'anticorps.

Les anticorps se divisent en *normaux*, c'est-à-dire existant naturellement chez les animaux sains, et non développés chez eux à la suite de l'introduction dans leur organisme d'un antigène (1) ; et en *artificiels*, ces derniers se formant après introduction d'antigènes dans l'organisme par infection accidentelle ou expérimentale.

(1) On appelle antigène tout élément, figuré ou non : tel que microbe, élément cellulaire, toxine microbienne ou autre, matière albuminoïde quelconque qui, introduit dans l'organisme, y provoque la formation d'anticorps.

Les anticorps sont *spécifiques*, n'agissant que sur une espèce d'antigène : dans le cas des anticorps artificiels, sur l'espèce qui a provoqué l'apparition de ces derniers.

Cette spécificité n'est cependant pas rigoureusement absolue.

Dans le sérum des animaux ou des sujets humains infectés par un microbe : bacille d'Eberth, par exemple, on peut déceler la présence d'un anticorps exerçant, *in vitro*, sur une colonie du bacille correspondant, une action agglutinante. Mais il existe encore, dans le sérum typhoïdique, un autre anticorps se fixant sur les bacilles d'Eberth sans les altérer microscopiquement. On l'a appelé *sensibilisatrice* et on est arrivé à prouver sa présence par la *réaction de Bordet et Gengou*.

Cette réaction ne peut être comprise qu'une fois que l'on connaît les phénomènes suivants :

1° Du sérum de lapin auquel on a fait, quelque temps auparavant, des injections de globules rouges de mouton, acquiert la propriété de dissoudre ces globules rouges ; autrement dit, ce sérum est devenu un sérum *hémolytique*.

Mais l'hémolyse ne se fait que par le concours de deux substances existant dans le sérum du lapin « préparé » : la sensibilisatrice hémolytique, qui n'est pas détruite à 56° ; l'alexine ou complément, qui est détruite à 56°.

Un sérum de lapin n'ayant pas subi d'injections de globules rouges de mouton ou « lapin neuf » ne possède dans son sérum, que du complément : ce dernier corps existe en effet, de façon banale, dans tout sérum. La sensibilisatrice, substance au contraire spécifique, n'existe que chez le lapin préparé.

Chauffons du sérum de lapin préparé à 56°. Il n'hé-

molysera plus les globules de mouton, puisqu'il ne possédera plus de complément, détruit par la chaleur.

Ajoutons au mélange :

Sérum de lapin préparé chauffé à 56° + globules rouges de mouton dans lequel aucune hémolyse ne se produit, du sérum de lapin neuf, c'est-à-dire du complément : l'hémolyse apparaîtra.

2° Les sensibilisatrices antimicrobiennes ou antitoxiques apparues dans le cours d'une infection naturelle ou expérimentale, de même que la sensibilisatrice hémolytique, résistent à la température de 56° , ont besoin de complément pour agir. On a même remarqué qu'elles s'emparent, du complément avec plus d'avidité que la sensibilisatrice hémolytique. Mais la captation du complément ne se fait que quand la sensibilisatrice s'est accolée déjà à l'antigène correspondant.

Mettons en présence, dans un tube, de la sensibilisatrice hémolytique avec les globules rouges correspondants ainsi que de la sensibilisatrice microbienne avec un peu de culture du microbe correspondant.

Ajoutons du complément. Celui-ci va se fixer en premier lieu sur le mélange « sensibilisatrice-antigène » le plus avide de complément. Nous avons vu que c'était le mélange « sensib. antimicrob. + microbe ». C'est donc celui-ci qui va capter « fixer » le complément. Ce dernier, immobilisé, ne pourra agir sur les globules rouges sensibilisés (1), qui resteront insolubles.

(1) Globules rouges sensibilisés signifie globules rouges sur lesquels on a fait agir la sensibilisatrice hémolysante correspondante, c'est-à-dire du sérum de lapin ayant reçu des injections de sang de mouton, chauffé à 56° . Ces globules sont donc tout prêts à subir l'hémolyse au moindre apport de complément.

Et c'est bien la combinaison « sensibil. antimicrob. + microbe » qui a fixé le complément : ni la sensibilisatrice isolée, ni le microbe isolé, n'en sont capables. Faisons, en effet, deux autres expériences semblables aux précédentes, mais en supprimant, une première fois, l'antigène, laissant la sensibilisatrice correspondante ; une seconde fois, en supprimant la sensibilisatrice antimicrobienne en laissant l'antigène : dans aucune de ces deux expériences, l'hémolyse des globules rouges sensibilisés ne sera empêchée ; c'est-à-dire que le complément a pu agir sur ces derniers, et qu'il n'a été capté, ni par l'antigène isolé, ni par la sensibilisatrice antimicrobienne isolée (1).

(1) En réalité chacun de ces éléments peut capter une certaine quantité de complément, mais généralement peu importante (v. plus loin : causes d'erreur de la réaction de Bordet et Gengou).

CHAPITRE PREMIER

SOMMAIRE :

Applications de la réaction de Bordet et Gengou en pathologie générale et en clinique.

Etude de la séro-réaction de Wasserman ; cette dernière n'est pas identique à la réaction de Bordet et Gengou.

Cette manière de prouver l'existence de sensibilisatrices a été inventée par deux auteurs belges : Bordet et Gengou, en 1901.

Leur découverte est l'une des plus importantes de la science biologique moderne, car elle permet une infinité de recherches qui seraient impraticables sans elle.

Grâce à l'emploi de la méthode de Bordet et Gengou, on a réussi à découvrir et à définir des anticorps spécifiques dans un grand nombre de sérums : de typhiques, d'animaux vaccinés contre le bacille pesteux, le microbe du rouget, la bactériémie charbonneuse, le coli, le *Proteus vulgaris* ; dans le liquide céphalo-rachidien des

malades atteints de méningite cérébro-spinale (1) ; dans le sérum de ceux atteints d'affections blennorrhagiques, de streptococcies diverses (2) (érysipèles, pleurésie fièvre puerpérale, abcès, arthrite) chez les sujets porteurs de kystes hydatiques (3), chez les animaux infectés expérimentalement par le pneumocoque (4).

Besredka et Dopter (5) ont réussi, en se servant du même procédé, à réfuter l'hypothèse d'après laquelle la scarlatine serait une infection causée par le streptocoque : le sérum des scarlatineux en présence de plusieurs races de streptocoques ne donne jamais la réaction de fixation. Constatation que refit Mariano R. Castex (6).

Dans le sérum sanguin des choréiques, Calcaterra (7) a pu constater la présence de sensibilisatrice vis-à-vis du streptocoque ou du bacille d'Eberth ; ce qui justifie la théorie infectieuse de la chorée, tout en tendant à prouver que la chorée n'est pas une maladie infectieuse à microbe spécifique.

Ajoutons enfin que Bordet et Gengou (8) ont démontré,

(1) KUTSCHER. — Ein Beitrag zur Agglutination der Meningococcen. Deutsche med. Woch., 15 nov. 1906.

(2) MARIANO R. CASTEX. — Recherches cliniques sur la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints de streptococcies diverses, Soc. de Biol., 3 avril 1909.

(3) WEINBERG. — Anticorps spécifiques chez les animaux porteurs de kystes hydatiques. Soc. Biol., 27 nov. 1908.

(4) BERTRAND. — Une immunisine antipneumococcique. Presse médicale, 27 mars 1909.

(5) BESREDKA et DOPTER. — Contribution à l'étude du rôle des streptocoques au cours de la scarlatine. Annales de l'Institut Pasteur, juin 1904.

(6) *Loc. cit.*

(7) CALCATERRA. — Sur la présence de sensibilisatrices dans le sérum sanguin des choréiques. Gaz. degli Ospedali et del clin., 1908.

(8) BORDET et GENGOU. — Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche. Annales de l'Institut Pasteur, septembre 1908.

toujours de la même façon, l'existence d'un rapport étroit entre la coqueluche et un microbe particulier par eux découvert.

Nous n'insistons sur ces faits, que pour montrer la valeur spécifique de la réaction de fixation.

D'autres preuves de cette spécificité sont données par les découvertes de nombreux auteurs, montrant que le procédé de Bordet et Gengou permet non seulement de préciser la provenance d'une matière albuminoïde donnée, mais aussi de déceler des quantités pour ainsi dire infinitésimales de substances protéiques.

L'application la plus retentissante, mais non — à notre avis — la plus intéressante, du procédé de Bordet et Gengou, est celle qu'en fit Wassermann en 1906 pour le diagnostic de la syphilis (1).

Ce savant a montré avec Neisser et Bruck que chez l'homme syphilitique ou le singe ayant reçu des produits syphilitiques, des anticorps apparaissent dans le sérum, anticorps qui se fixent sur une émulsion de spirochètes, représentée par de l'extrait de foie d'hérédosyphilitique, organe très riche en tréponèmes, et devient le complément.

On pouvait donc, à l'aide de la réaction de Bordet et de Gengou, faire le diagnostic de la syphilis. Cette réaction, appliquée à la syphilis, prit le nom de « séro-réaction de Wassermann (2). »

(1) Voir l'article de Levaditi : Diagnostic microbiologique et sérologique de la syphilis. Annales de dermatologie et de syphiligraphie, mars, avril 1909. Nous empruntons à cet article les développements qui vont suivre.

(2) Pour faire la réaction de Wassermann d'après la technique ordinaire, on emploie comme antigène : de l'extrait aqueux ou alcoolique de foie syphilitique ou de l'extrait de cœur de cobaye ;

On a longtemps cru que la séro-réaction de Wassermann était rigoureusement spécifique pour la syphilis, comme la réaction de Bordet et Gengou pour la fièvre typhoïde.

Du sérum syphilitique chauffé à 56° ;

Du sérum frais de cobaye (complément) ;

Du sang de mouton lavé ;

Du sérum de lapin préparé pour le sang de mouton, sérum chauffé à 56°.

Un certain nombre de modifications ou de simplifications ont été proposées.

Procédé de Noguchi (a).

Il emploie comme ambocepteur (sensibilisatrice) hémolytique du sérum de lapin préparé pour les globules rouges humains. Il évite ainsi une cause d'erreur du procédé de Wassermann, provenant de la propriété hémolytique que normalement possèdent certains sérums humains vis-à-vis des globules rouges de mouton.

Au contraire, aucun sérum humain n'a de propriété hémolytique vis-à-vis des globules humains. Noguchi emploie l'alexine, l'antigène et la sensibilisatrice, desséchés sur des morceaux de papier filtre, qu'on peut conserver très longtemps.

Procédé de Tschernegubow (b) et Hecht (c).

Ils emploient à la place du complément de cobaye, le complément du sérum humain qui sert à faire le diagnostic.

Procédé de Bauer (d).

Il propose de supprimer le complément de cobaye et le sérum hémolytique de lapin préparé, et de les remplacer par du sérum humain jouissant de propriétés hémolytiques,

Ces derniers procédés sont passibles du reproche suivant : le sérum humain est très pauvre en complément, et celui-ci s'y trouve en quantité très variable ; aussi est-il préférable de le détruire et de le remplacer par du complément de cobaye.

a) NOGUCHI. — Eine für die Praxis geeignete leicht ausführbare Methode für Serum diagnose der Syphilis. Münchner med. Wochenschrift, 9 mars 1909.

(b) TSCHERNOGUBOW. — Eine einfache Methode der Serum diagnose der syphilis. Berl. kl. Woch., 1908.

(c) HECHT. — Eine Vereinfachung der Komplementbindungsreaktion bei syphilis. Wiener klin. Wochenschrift, 1908.

BAUER. — Zür Methodik des serologischen Luesnachweises. Deutsche med. Woch., 1908.

Mais depuis on a vu qu'elle se produit également, avec le même antigène, pour diverses trypanosomiasés animales ou humaines : pour la lèpre ; la scarlatine.

On a vu aussi que l'antigène spécifique — extrait de foie hérédosyphilitique pouvait — être remplacé par toute substance renfermant des lipoïdes ou des sels biliaires : cerveau, hématies, globules blancs, solution de glycocholate de soude, suspension de lécithine, extrait de cœur de cobaye.

En somme, il n'est nullement besoin de produits tréponémiques pour provoquer le phénomène de Wassermann. Levaditi et Marie ont montré que le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux donnant une réaction de Wassermann positive, se montrait incapable de détruire *in vitro* le *treponema pallidum*, contrairement aux sérums antispirillaires connus (sérum d'animaux guéris de spirilloses à *Sp. Obermeyer*i, *gallinarum*, etc.).

« Il résulte de ces faits que le phénomène de Wassermann n'est pas attribuable à l'intervention d'anticorps et d'antigènes. Ce qui agit dans l'extrait de foie syphilitique, ce n'est pas un dérivé spécifique du tréponème pâle, mais tout simplement un mélange de lipoïdes et sels biliaires, c'est-à-dire des principes qui existent également dans l'organisme normal (peut être en moindre quantité). Il y a lieu d'admettre que *sous l'influence de l'infection syphilitique, le sérum sanguin subit quelque changement de constitution qui le rend facilement précipitable par les lipoïdes et aussi par d'autres substances colloïdales chimiquement assez bien définies*. Cette précipitabilité exagérée du sérum des syphilitiques est sous la dépendance de l'état où se trouvent les lipoïdes et les globulines contenues dans ce sérum. L'absorption de

complément qu'on observe dans la réaction de Wassermann s'explique donc par la fixation de ce complément sur le précipité colloïdal qui se forme lorsque le sérum syphilitique est en contact avec des lipoïdes, des sels biliaires, etc.....

Le virus syphilitique agissant sur les organes hématopoïétiques, et peut-être aussi sur la peau et les muqueuses, met en liberté des lipoïdes et des globulines, qui s'accumulant dans le torrent circulatoire, enrichissent le sérum en ces substances et par conséquent le rendent plus facilement précipitable que le sérum normal » (Levaditi).

Nous avons tenu à insister sur la séro-réaction de la syphilis, et sur les faits qui prouvent qu'elle n'est pas due à l'existence d'anticorps.

Il y a donc lieu de distinguer deux types de réactions de fixation : le type Bordet et Gengou dans lequel la déviation du complément est produite par une sensibilisatrice se combinant avec son antigène et le type Wassermann, dans lequel la fixation du complément se produit par un mécanisme tout différent.

Nous aurons lieu de nous demander plus loin si la réaction de fixation de la tuberculose est due à l'existence d'anticorps dans le sérum des tuberculeux ; pour résoudre ce problème, nous rechercherons si elle se rapproche de l'un des deux types de réactions que nous venons d'étudier, plutôt que de l'autre.

CHAPITRE II

Causes d'erreur dans la réaction de Bordet et Gengou.

SOMMAIRE :

L'antigène isolé ainsi que l'immunsérum chauffé à 56°, isolé, sont capables de fixer chacun du complément et d'empêcher ainsi l'hémolyse des globules de mouton sensibilisés dans la réaction de Bordet et Gengou. Il faut donc, avant d'attribuer la déviation du complément à l'existence d'une sensibilisatrice dans l'immunsérum, se combinant avec l'antigène, déterminer la quantité de complément que peuvent fixer chacun des éléments : immunsérum et antigène, isolément.

Il y a, dans la manipulation de la réaction de Bordet et de Gengou, des causes d'erreur desquelles il importe de se garer. Elles ont été indiquées par Sanadzé (1).

(1) SANADZÉ. — Thèse de Montpellier, 1908.

Cet auteur a recherché la réaction de fixation du sérum de mouton ayant reçu des injections de culture de bacilles d'Eberth.

Il a montré ainsi dans le sérum de ces animaux l'existence d'une sensibilisatrice antityphique, décelable par le procédé de Bordet et Gengou. Tous les échantillons examinés lui ont, en effet, donné une réaction de fixation positive.

Mais il ne tarda pas à s'apercevoir que l'absence de l'hémolyse dans les tubes n'était pas uniquement due au pouvoir fixateur de la combinaison « sensibilisatrice-antigène ».

En effet, en supprimant le sérum antityphique, c'est-à-dire en mettant en présence simplement :

Émulsion de bacilles d'Eberth ;

Complément ;

Globules rouges sensibilisés (1) ;

l'hémolyse de ces derniers était empêchée.

Donc, les bacilles d'Eberth, isolés, jouissent d'un pouvoir antihémolytique. Mais ce pouvoir est très faible, et ne se manifeste que quand il y a très peu de complément dans le tube. Pour peu que la quantité de complément soit forte, l'hémolyse se produit.

Ce n'est pas seulement l'antigène qui jouit d'un pouvoir antihémolytique ; c'est aussi le sérum antityphique, l'« immunsérum ».

En effet, si on met en présence :

Sérum antityphique chauffé à 56° ;

Complément ;

Globules rouges sensibilisés ;

(1) Préalablement soumis une demi-heure à l'action de sérum hémolytique chauffé à 56°.

l'hémolyse de ces derniers ne se produit pas, à condition du moins que la quantité de complément existant dans le mélange soit peu considérable.

Donc, il existe dans l'immunsérum antityphique une substance antihémolytique. L'action antihémolytique de l'antigène, d'une part, de l'immunsérum, d'autre part, en s'additionnant dans les tubes de la réaction de Bordet et Gengou, peuvent empêcher l'hémolyse d'une façon assez accentuée pour qu'un expérimentateur non prévenu croie à l'action d'un anticorps.

Aussi faut-il, avant de faire la manipulation de la réaction de fixation, s'assurer par deux recherches préliminaires de la quantité de complément immobilisé par l'antigène et par l'immunsérum. Si dans les tubes de la réaction de Bordet et Gengou, où les deux substances sont associées, la quantité de complément déviée est plus forte que la somme des quantités déviées par chacune de ces substances isolées, c'est que l'immunsérum renferme bien une sensibilisatrice en plus de la substance antihémolysante.

D'autres expériences amenèrent l'auteur à prouver que l'antihémolysine du sérum agissait en se fixant sur le complément. Autrement dit, l'antihémolysine de l'immunsérum est une antialexine.

Le sérum des animaux neufs ne contenait pas de sensibilisatrice pour le bacille d'Eberth ; et cependant il donnait une réaction de fixation. Il renfermait donc, lui aussi, une substance antihémolysante, c'est-à-dire une antialexine.

Le pouvoir antialexique ne paraît donc pas lié à l'état d'immunité de l'organisme. Il n'existe pas non plus de rapport entre le pouvoir sensibilisateur et le pouvoir antihémolytique.

Pour expliquer l'existence de cette antialexine, l'auteur émet l'hypothèse que celle-ci provient du corps des bacilles introduits et dissous dans l'organisme.

Tout microbe, toute cellule contient de l'antialexine, grâce à laquelle ce microbe, cette cellule, introduits dans le sein d'un organisme, résiste à l'action destructrice de l'alexine existant dans cet organisme. Mais ce dernier réagit contre l'élément étranger et fabrique une *anti-antialexine*, si l'on peut s'exprimer ainsi.

L'anti - antialexine va neutraliser l'antialexine du microbe ; celui-ci, n'étant plus protégé contre l'action de l'alexine, sera détruit par celle-ci. L'anti-antialexine n'est donc autre que l'ancienne sensibilisatrice.

Mais, si l'antialexine microbienne n'est pas neutralisée complètement, il en persiste dans le sérum des quantités suffisantes pour donner lieu à une réaction de fixation en captant le complément, même en l'absence de l'antigène.

Dans tous les cas, les conclusions de Sanadzé montrent qu'il faut, avant de faire une expérience de fixation, prendre la précaution de déterminer d'abord le pouvoir antialexique de l'immunsérum et de l'antigène sur lesquels on doit opérer.

CHAPITRE III

La réaction de fixation de la tuberculose. Historique.

SOMMAIRE :

- Recherches cliniques de Widal et Le Sourd en 1901, sur l'existence de la réaction de fixation chez les tuberculeux.
- Recherches expérimentales de Dembinski, Gengou, sur la formation d'anticorps chez les animaux infectés par le bacille de Koch, à l'aide de la réaction de Bordet et Gengou (1904-1906).
- Travaux de Wassermann et Bruck : ils trouvent par le procédé Bordet et Gengou, de la tuberculine et de l'antituberculine dans les tissus des tuberculeux traités par des injections de tuberculine, et de l'antituberculine, dans le sérum des tuberculeux, tuberculinisés ou non (1906-1907).
- Objections de Morgenroth et Lydia Rabinowitch, combattues par Citron (1907).
- Recherches de Marmorek sur la présence de tuberculine dans le sang des tuberculeux. Objections de Bauer (1909).

Enfin travaux récents de Cohn, Slatineanu et Danielopolu, Armand-Delille, démontrant l'existence d'anticorps chez les tuberculeux non traités par la tuberculine.

Conclusion.

En 1901, Widal et L. Le Sourd (1) ont essayé d'appliquer la réaction de fixation au diagnostic de la tuberculose ; ils se servirent de bacilles d'Arloing et Courmont, soigneusement débarrassés par centrifugation du bouillon glyciné dans lequel ils s'étaient développés, la glycérine jouissant de propriétés hémolysantes. Ils ont trouvé ainsi que le sérum des tuberculeux présentait la réaction de fixation

dans 17 cas sur 21 dans une première série			
— 16 —	16	—	seconde —
— 6 —	7	—	troisième —

Le sérum de sujets ne présentant pas les signes extérieurs de la tuberculose n'a donné la réaction que :

4 fois sur 21 cas dans une 1 ^{re} série			
3 —	16	—	2 ^e —
2 —	7	—	3 ^e —

La réaction pouvait s'observer, quoique avec moins de netteté et de régularité, avec les bacilles morts. Camus et Pagniez (2) montrèrent qu'elle se produisait également avec la tuberculine ; mais cette dernière réaction était inconstante et pouvait se produire avec des sérums d'individus sains.

En 1903, Bordet et Gengou (3) montrent, à l'aide de la

(1) Société médicale des Hôpitaux, 5 juillet 1901. Existence d'une sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux, p. 786.

(2) Soc. de biol., 6 juillet 1901, p. 754.

(3) Comptes rendus de l'Académie des Sciences de Paris.

réaction de fixation, l'existence de sensibilisatrices dans le sérum de cobayes auxquels il a fait des injections de bacilles de tuberculose aviaire ; sensibilisatrices agissant aussi bien sur des bacilles de tuberculose aviaire qu'humaine.

En 1904, Dembinski (1) constate que si l'on injecte à des lapins et des pigeons des bacilles de tuberculose aviaire, des sensibilisatrices apparaissent dans le sérum de ces animaux, sensibilisatrices opposées aux bacilles de la tuberculose aviaire ; l'injection de bacilles de tuberculose humaine ne provoque par contre, pas la formation d'anticorps.

Gengou (2) refit en 1906 une série d'expériences analogues aux précédentes.

Il injecta à des cobayes :

des bacilles tuberculeux du type Arloing et Courmont ;

des bacilles de tuberculose pisciaire ;

des bacilles de tuberculose de l'orvet ;

des bacilles acido-résistants Korn I

— Tobler I ;

— Tobler II ;

— Tobler V ;

des cultures de Timotee bacillus ;

— de Pferdekot bacillus.

Ces bacilles étaient desséchés et employés seulement quelques mois après avoir été recueillis. L'auteur injectait sous la peau 5 milligrammes de poudre de bacilles, en suspension dans du sérum physiologique, 3 fois en 3 semaines.

(1) Bull. de la Soc. de Biol., 1904.

(2) Berliner Klinische Wochenschrift, 1906.

Chez tous les animaux injectés, quel que fût le bacille employé, des sensibilisatrices apparurent, n'agissant pas seulement sur les microbes de même espèce que ceux qui avaient servi aux injections, mais encore sur toutes les autres races de bacilles, même les saprophytes. Seuls, les cobayes injectés

avec Tobler I ne donnaient pas de sensibilisatrices correspondant à Tobler V ;

— Tobler II ne donnaient pas de sensibilisatrices pour les bacilles tuberculeux pisciaires ;

— Tobler V ne donnaient pas de sensibilisatrices pour les bacilles tuberculeux aviaires.

La même année (1) Wassermann et Bruck appliquaient le procédé de la séro-réaction de Bordet et Gengou à la recherche de tuberculine et d'antituberculine dans les tissus des sujets infectés par le bacille de Koch et traités par la tuberculine (2).

L'extrait d'organe tuberculeux, mélangé à du sérum d'animal ayant reçu quelque temps auparavant des injections de bacille tuberculeux, donne lieu à la réaction de fixation : preuve de la présence dans cet organe de tuberculine.

Le même extrait, mélangé avec la tuberculine, donne la même réaction de fixation : preuve de la présence dans cet organe d'antituberculine.

(1) 1906 : c'était l'année de la découverte de la séro-réaction de Wassermann.

(2) WASSERMANN et BRUCK. — Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbacillen Präparaten auf tuberkulöserkrankten Organismus. Deutsche Med. Wochenschrift, 22 mars 1906. Même auteur. — Ueber das Vorhandensein von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. Münchner Med. Woch., 1906, p. 2396.

BRUCK. — Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschrift 14 juin 1906.

Dans le sérum des tuberculeux, traités par des injections de tuberculine, les auteurs ont trouvé des anticorps.

Dans le sérum des bovidés ou des cobayes tuberculeux, ils en ont trouvé d'une façon très inconstante.

Dans le sérum des tuberculeux humains non traités par la tuberculine, dans une première série de recherches (1906) sur 13 cas à différents stades, ils n'en ont pas trouvé, sauf chez un malade atteint de tuberculose miliaire.

Par contre, ils en trouvèrent l'année suivante dans une seconde série de recherches (1907).

Lüdke en 1907 (1), après injection d'albumoses à des cobayes, constate l'apparition dans leur sérum d'anticorps qui n'agissent pas seulement sur les solutions d'albumose, mais encore sur la tuberculine. Il en conclut simplement que la tuberculine est une substance ayant les caractères d'une albumose. Mais Morgenroth et Lydia Rabinowitsch (2) vont s'appuyer sur la découverte de Lüdke pour combattre les idées de Wassermann et Bruck, en y ajoutant d'autres arguments.

Voici les propositions de ces derniers auteurs et les objections de M. et L. R.

1° Existence dans les foyers tuberculeux, de tuberculine et d'antituberculine.

La fixation par les extraits de tissus tuberculeux, des anticorps du sérum antituberculeux s'explique très bien, disent les auteurs, par la présence dans les premiers, de bacilles de Koch.

Si, en effet, on met en présence du sérum antituber-

(1) LÜDKE. — Beiträge zur klinik der Tuberkulose, 1907, Band 1.

(2) M. et L. R. — Die Immunitätsreaktionen tuberculösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung. Deutsche med. Woch., 2 mai 1907, p 705.

culeux et une émulsion bacillaire, on obtient une légère déviation du complément ; si on met en présence du sérum antituberculeux et de la tuberculine, une déviation encore moindre. Donc, la réaction de fixation que donne le sérum antituberculeux avec l'extrait d'organe tuberculeux, est plutôt due à la présence, dans ce dernier, de bacilles tuberculeux que de tuberculine.

Si l'existence de tuberculine dans les organes tuberculeux est douteuse, celle d'une antituberculine l'est tout autant.

Leurs expériences pour la trouver ont donné un résultat négatif. Des organes normaux déviaient tout aussi bien le complément en présence de tuberculine, que des organes tuberculeux.

2° Existence, dans le sang des tuberculeux ayant subi des injections de tuberculine, d'une sensibilisatrice antituberculeuse.

Les auteurs objectent à cette seconde proposition de Wassermann et Bruck, qu'ils n'ont pas trouvé de réaction de fixation chez 4 tuberculeux traités par des injections de tuberculine.

Une vache traitée par des injections de tuberculine par Moussu à Paris, un veau immunisé contre les bacilles tuberculeux par Ruppel à Höchst, ne possédaient dans leur sérum aucun anticorps.

Les sensibilisatrices se fixant sur les antigènes tuberculeux au cours de la réaction de fixation, sont en réalité les anticorps des albumoses provenant des bouillons de culture ayant servi à la préparation des tuberculines, et injectés aux animaux.

Comme les mêmes albumoses se retrouvent dans les tuberculines servant à la réaction, on comprend qu'il se produise une fixation de complément.

Citron (1) soutient au contraire les idées de Wassermann et combat les arguments de Morgenroth et Lydia Rabinowitch.

Il injecte à des cobayes des bacilles de tuberculose humaine très virulents, examine leur sérum quelques semaines plus tard et y trouve des anticorps, mais d'une façon inconstante.

L'antigène qu'il utilise pour la réaction de fixation est obtenu de la façon suivante. Une culture de bacilles homogènes sur bouillon glycérimé est filtrée sur papier. Le filtrat est lavé plusieurs fois à la solution physiologique, puis transporté à l'aide d'une spatule de platine dans un flacon noir d'Erlenmeyer plein de sérum de cobaye (90 centimètres cubes de sérum pour le produit d'un tube de bouillon). Le flacon d'Erlenmeyer est secoué à deux reprises, chaque fois pendant 24 heures, dans un appareil agitateur ; puis on additionne de phénol et centrifuge ; dans le liquide clair surnageant, on ajoute du chloroforme. L'auteur a ainsi obtenu ce qu'il appelle « l'aggressine » qui va lui servir à faire les réactions de fixation. Il fait d'ailleurs chaque fois deux séries de manipulations : l'une avec son aggressine, l'autre à l'aide d'Altuberkulin de Koch.

Chez deux hommes tuberculeux (l'un atteint aussi d'un carcinome ; l'autre, sujet vigoureux atteint depuis des années d'un léger catarrhe des sommets et brusquement pris d'une pleuro-pneumonie tuberculeuse aiguë), la réaction de fixation fut positive, à la fois pour le sérum et le liquide pleural. Avec le sérum et le liquide pleural d'un malade atteint de pleuro-pneumonie non tuberculeuse, la réaction de fixation fut négative.

(1) CITRON. — Ueber tuberculöse Antikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berliner Klin. Wochenschr., 9 sept. 1907, p. 1135.

Sur 9 cas de tuberculose (infiltration au début) non traités par tuberculine,

la réaction de fixation fut positive 2 fois.

— — négative 7 —

Sur 14 cas traités par la tuberculine :

positive 8 fois.

négative 6 —

Dans les six derniers cas, l'injection de tuberculine provoquait des phénomènes de réaction générale, alors que dans les 8 cas précédents, elle n'en provoquait plus.

Citron en conclut que chez les tuberculeux tuberculinisés il y a fréquemment des anticorps ; mais la réaction de fixation n'est positive que quand les sujets ne réagissent plus à la tuberculine : or, Morgenroth et Lydia Rabinowitsch avaient omis de mentionner, à propos de leurs cas négatifs, si les sujets réagissaient ou non à la tuberculine.

La réaction de fixation des sérums des sujets ou des animaux tuberculinés n'est pas due à des antialbumoses. En effet, l'anticorps tuberculeux apparaît, non seulement chez les animaux traités par les tuberculines Alt et Neu, de Koch, mais aussi par l'aggressine : or cette dernière ne contient certainement aucune propeptone.

En 1909, d'assez nombreux auteurs se sont occupés du séro-diagnostic de la tuberculose par la méthode de la déviation du complément.

Marmorek (1) dit que les recherches faites pour trouver dans le sérum des tuberculeux une antitoxine, ont échoué ; aussi pense-t-il qu'il faut chercher plutôt à déceler une toxine qu'une antitoxine dans l'organisme de ces malades. Pour cela il met en présence

(1) Presse médicale, 6 janvier 1909.

de 0 cc. 3 de son sérum antituberculeux, 0 cc. 15 de sérum ou 0 cc. 2 d'urine de tuberculeux.

Il a expérimenté sur 306 sérums et 294 urines et n'a obtenu que dans 5 o/o des cas des résultats en contradiction avec ceux de la clinique.

Les expériences de Marmorek furent refaites par Bauer (1). Mais les sérums de 10 enfants certainement tuberculeux ne lui donnèrent que résultats négatifs. Il rechercha ensuite par la réaction de Bordet et Gengou, si, en se servant de tuberculine de Koch et d'émulsion de bacilles comme antigènes, le sérum antituberculeux de Marmorek contenait vraiment des anticorps tuberculeux : or, il n'en trouva point. Par conséquent, la soi-disant démonstration de tuberculine dans le sérum des tuberculeux était impossible.

Les conclusions de Marmorek semblent donc, jusqu'à nouvel ordre, erronées.

Bauer montra également que chez tous les tuberculeux, surtout les enfants, subissant des injections de tuberculine, il apparaît des anticorps ; à condition que l'immunisation soit poussée à un degré suffisant. Des sujets non tuberculeux ne purent être immunisés assez fortement pour que de l'antituberculine se formât dans leur sérum ; mais chez des lapins sains, les injections de tuberculine provoquèrent l'apparition d'anticorps. L'auteur montra encore que la tuberculine et une émulsion de bacilles de Koch possèdent des antigènes différents. Ainsi, deux enfants tuberculeux (tuberculose osseuse et tuberculose pulmonaire) traités avec de la tuberculine ou de l'émulsion de bacilles de Koch donnèrent des séro-

(1) BAUER.— Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung den Tuberkulose. Münchner med. Wochenschrift, 12 janv. 1909.

réactions différentes avec la tuberculine ou avec l'émulsion de bacilles de Koch.

Peu après, Bauer publia (1) les résultats de nouvelles recherches.

15 enfants tuberculeux dont 9 nourrissons tuberculeux furent traités par des injections de tuberculine, et chez tous on trouva des anticorps.

La quantité d'anticorps augmentait sans oscillations avec le volume de la dose de tuberculine injectée jusqu'à un certain point où elle restait stationnaire. Pendant la formation des anticorps, la réaction fébrile à la tuberculine disparaît. Si on arrête la tuberculine, la courbe des anticorps tombe et au bout de 2 à 4 semaines, atteint le zéro ; à ce moment le patient réagit de nouveau à une aussi faible dose de tuberculine qu'au début, mais se laisse réimmuniser plus vite que la première fois.

Sigismund Cohn (2) a recherché la réaction de fixation sur un grand nombre de sujets tuberculeux ou sains : il conclut qu'il est possible de déceler de cette façon l'existence d'anticorps tuberculeux dans le sérum humain. La réaction est rigoureusement spécifique. Elle existe chez les sujets non traités par la tuberculine. Tous les malades, ayant des anticorps dans leur sérum, sont des tuberculeux des 2^e ou 3^e stades, à évolution lente ou rapide. Dans la tuberculose miliaire, la réaction est inconstante.

Un sujet ayant des anticorps en grande quantité dans

(1) BAUER. — Komplementablenkung bei tuberkulösen Kindern. Wiener medic. Wechenschrift, 1909, n° 21.

(2) SIGISMUND COHN. — Ueber die durch Komplementbindung nachweisbaren Tuberkuloseantikörper im Blut von Phthisikern : Beitrag z. Klinik der Tuberkulose und speziellen Tuberkulose-Forschung, 1909.

son sérum, réagit néanmoins à une injection de tuberculine ; réciproquement, un malade ne possédant pas d'anticorps, peut fort bien ne pas réagir à l'injection.

Ces derniers résultats sont en contradiction avec ceux de Citron et de Bauer qui trouvaient que l'apparition d'anticorps chez les tuberculeux tuberculinisés se faisait au moment où disparaissaient les phénomènes réactionnels après une injection de tuberculine, et réciproquement que les anticorps ne pouvaient plus se déceler alors que reparaisait chez le sujet la sensibilité à l'injection de tuberculine.

Il est probable que chez les tuberculeux subissant des injections de tuberculine, il se produit des anticorps spéciaux, donnant une réaction de fixation très forte ; tandis que chez les tuberculeux ordinaires, il existe des anticorps différents, d'ailleurs inconstants, donnant les réactions de fixation moins fortes. Cela explique la discordance entre les résultats des auteurs, les uns ne trouvant les anticorps que chez les tuberculeux tuberculinisés, les autres les découvrant chez tous les tuberculeux.

Slatineanu et Danielopolu (1) montrent également que le sang des sujets tuberculeux, non traités par la tuberculine, est capable dans la majorité des cas de fixer l'alexine en présence de la tuberculine comme antigène. Il semble que la présence du fixateur soit plus constante dans les exsudats tuberculeux que dans le sang, ce qui plaide en faveur de la formation locale des anticorps. (La tuberculine qui servait était de la tuberculine 1/100 précipitée par l'alcool.)

(1) SLATINEANU et DANIELOPOLU.— Présence du fixateur dans les exsudats pleuraux et péritonéaux d'origine tuberculeuse. (Soc. de biol. de Bucarest, 11 fév. 1909.)

Armand Delille (1) recherche sur 30 cas de tuberculose infantile variée (hépatique, péritonéale) parallèlement la cuti et la séro-réaction de fixation.

Dans 22 cas, les deux variations furent positives.

— 5 — — négatives.

— 2 — la séro-réaction positive, la cuti, négative.

Citons enfin les conclusions défavorables de Rolly (2). L'auteur emploie comme antigène 0 cc. 5 d'une dissolution 1/5 d'Alttuberkulin. Avec cette quantité il examina les sérum de 8 tuberculeux aux 3 stades : 3 fois, déviation complète, 3 fois, faible ; 2 fois, très faible. Des expériences de contrôle avec du sérum de typhiques et de syphilitiques donnèrent également une réaction de fixation positive, parfois avec plus d'intensité que le sérum tuberculeux.

Devant ces résultats, Rolly renonça à poursuivre ses essais.

De ces différents travaux, il est difficile de dégager une conclusion nette.

Récapitulons les faits découverts.

1° Existence, dans le sérum des animaux traités par des injections de culture de bacilles tuberculeux de différentes races et de bacilles pseudo-tuberculeux saprophytes, d'anticorps non rigoureusement spécifiques (Bordet et Gengou).

Dambenski, par contre, n'a pas obtenu l'apparition d'anticorps à la suite d'injection de cultures de bacilles de tuberculose humaine.

(1) ARMAND-DELILLE. — Déviation du complément à la tuberculine et cuti-réaction, Soc. biol., 1^{er} mai 1909.

(2) ROLLY. — Die Wassermann'sche seroréaktion bei Lues und anderen Infektions Krankheiten. Muenchner med. Wochenschr., 12 janv. 1909.

2° Existence, dans le sérum d'animaux sains traités par des injections de tuberculine, d'anticorps (Bauer).

3° L'existence, dans les tissus tuberculeux, à la fois de tuberculine et d'antituberculine semble devoir être rejetée — tout au moins celle de la tuberculine. De même l'existence de tuberculine dans le sérum tuberculeux, soutenue par Marmorek, ne paraît pas absolument démontrée.

4° Existence, dans le sérum des tuberculeux humains traités par des injections de tuberculine, d'anticorps spécifiques (Wassermann et Bruck) — anticorps n'existant que chez les sujets qui ne présentent pas de réaction à la suite de l'injection de tuberculine (Citron-Bauer). D'après Morgenroth et Lydia Rabinowitch, pas d'anticorps.

5° Chez les tuberculeux non traités par la tuberculine, les sensibilisatrices antituberculeuses :

N'existent pas : Rolly.

Existent rarement : Citron, Wassermann.

Existent fréquemment : Arloing et Courmont, Camus et Pagniez.

Existent presque constamment : Cohn, Slatineanu et Danielepolu, Armand-Delille.

Enfin les sérums normaux donnent la réaction de fixation avec plus de netteté que les sérums tuberculeux : Rolly.

Si nous réunissons tous les cas de réaction de fixation que nous avons pu découvrir, nous trouvons que :

Sur 106 tuberculeux la réaction fut positive 74 fois, soit 69 %.

Sur 44 non tuberculeux la réaction fut positive 9 fois, soit 20 %.

Sur 33 tuberculeux traités par la tuberculine 23 fois, soit 69 %

CHAPITRE IV

Recherches personnelles sur la réaction de fixation de la tuberculose.

SOMMAIRE :

Technique. — Les causes d'erreur de Sanadzé n'existent pas pour la réaction de fixation tuberculeuse. — Cause d'erreur provenant de propriétés hémolytiques du sérum tuberculeux. — Résultat de nos recherches : la réaction de fixation F a été positive chez 66 % des tuberculeux, chez 27 % des non tuberculeux. — La réaction ne se fait pas en présence d'un autre antigène que la tuberculine.

Au début de l'année 1909, M. le professeur Simon nous a engagé à voir s'il était possible d'obtenir avec le sérum des tuberculeux une réaction analogue à celle de Wassermann, et dans le cas affirmatif, à étudier quels résultats elle donnerait (1).

(1) A ce moment, il n'avait paru sur cette question, comme recherches cliniques, que celles de Widal et Lo Sourd (1901). Les travaux d'Armand-Delille, Cohn sont tout récents.

En collaboration avec lui pour une partie des expériences, sur ses indications pour les autres, nous avons fait les recherches suivantes, dont quelques résultats ont déjà été publiés (1).

Elles ont consisté en 55 réactions de fixation effectuées à l'aide de 29 sérums de tuberculeux pulmonaires adultes (11 au début, 18 à la 3^e période) et de 26 sérums de sujets non tuberculeux atteints d'affections diverses.

Tous ces sérums ont été recueillis dans le service de M. le professeur Spillmann.

L'antigène dont nous nous sommes servis était de la tuberculine Test, préparée à l'Institut Pasteur de Lille pour l'ophtalmo-réaction. On sait que c'est de la tuberculine brute en solution à 1/100 précipitée par l'alcool à 95°. Elle est livrée dans le commerce en petits flacons dont chacun contient 5 milligrammes de tuberculine desséchée.

Le complément était du sérum de lapin neuf recueilli en général une heure avant son emploi.

La sensibilisatrice hémolytique était du sérum de lapin ayant reçu plusieurs injections d'émulsion de globules rouges de mouton lavés dans du sérum physiologique.

Enfin, le sang tuberculeux était recueilli environ 12 heures avant la manipulation, par ponction veineuse,

La manipulation s'effectuait de la façon suivante ;

1^o Préparation des mélanges A et B.

A

3 gouttes d'une solution de 5 milligr. de tuberculine dans 18 gouttes d'eau physiologique ; ces 3 gouttes ren-

(1) SIMON et HANNS. — Soc. de Biologie de Nancy, 16 février 1909.

fermant approximativement 0 milligr. 8 de tuberculine.

3 gouttes de sérum tuberculeux chauffé pendant une demi-heure à 56°.

3 gouttes de complément (sérum de lapin neuf).

B

Globules rouges de mouton lavés (c'est-à-dire bien débarrassés du plasma sanguin par lavage avec du sérum physiologique (1), puis centrifugés).

Sérum de lapin préparé pour le sang de mouton (ayant reçu auparavant plusieurs injections de sang de mouton).

Parties égales.

2° Mise à l'étuve à 37° de deux tubes qui sont retirés au bout d'une demi-heure.

Aucune hémolyse, bien entendu, ne s'est produite dans le tube B où manque le complément nécessaire pour que la sensibilisatrice hémolytique puisse produire son action.

3° On laisse alors tomber dans le tube A une goutte de l'émulsion de globules rouges sensibilisés du tube B.

On remet à l'étuve à 37° et on examine de temps en temps. La réaction se dessine parfois presque immédiatement — parfois bien plus lentement, au bout d'une demi-heure, d'une heure.

Dans le cas de réaction négative, il y a généralement dissolution rapide et complète des globules. Dans la réaction positive, au contraire, ceux-ci se déposent à la

(1) Nous recueillions le sang de mouton dans le liquide anticoagulant suivant :

Eau salée à 8 p. 1,000	1 litre.
Citrate de soude	20 grammes.

partie inférieure du tube (1) sur une hauteur de 3 à 4 millimètres. Mais le sérum surnageant est coloré en rose et il est bien difficile de trouver une différence de teinte entre le liquide contenu dans un tube ayant hémolysé, et un tube n'ayant pas hémolysé. Il s'y produit, en effet, toujours un certain degré d'hémolyse que l'on ne peut éviter. Quand on secoue deux tubes et que dans l'un s'est produite une hémolyse et dans l'autre aucune, il y a une différence de translucidité très nette ; le tube avec hémolyse reste clair, l'autre devient opaque.

Souvent, la différence entre deux tubes n'est pas si nette : dans aucun il n'y a d'hémolyse complète. Dans les deux, le liquide est également teinté. Mais dans l'un, il ne reste qu'un dépôt très léger de globules, dans l'autre un dépôt bien plus important. Dans ce cas, il est facile d'interpréter les résultats.

Enfin, fréquemment, il y a dans plusieurs tubes contenant, les uns du sérum tuberculeux, les autres du sérum de non tuberculeux (2), des culots de hauteur presque égale. Que faut-il conclure ? réaction négative pour tous les cas ? ou réaction positive partout ? L'examen microscopique du culot, d'après les auteurs, doit lever les doutes. Nous l'avons pratiqué plus d'une fois, mais jamais nous n'avons pu décider d'après lui, s'il y avait ou non hémolyse. Nous avouons que nous ne connaissons aucun caractère permettant de différencier des globules attaqués par l'hémolyse, de globules n'ayant pas subi son action.

(1) Nous nous servions de très petits tubes de 3 à 4 millimètres de diamètre, de 3 centimètres de hauteur.

(2) Nous avons toujours examiné, comparativement, des sérums tuberculeux et non tuberculeux.

Nous avons dû, bien des fois, dans ces cas douteux, renoncer purement et simplement à tenir compte du résultat de notre manipulation, ne tirant parti que de celles qui nous avaient donné des résultats nets.

Pour nous mettre à l'abri des causes d'erreur signalées par Sanadzé (fixation de complément par l'antigène et l'immunsérum isolés), nous avons d'abord cherché si notre tuberculine Test empêchait l'hémolyse, et nous avons trouvé qu'en effet elle l'empêchait, mais à un très faible degré.

Mais, par contre, nous n'avons jamais décelé de propriété antihémolytique dans le sérum tuberculeux.

Des globules rouges sensibilisés, soumis à l'action du complément en présence de sérum tuberculeux, se sont toujours dissous aussi facilement qu'en son absence. Nous avons par contre plusieurs fois trouvé que certains sérums tuberculeux jouissaient de la propriété de dissoudre les globules rouges de mouton.

Cette propriété hémolysante pouvait-elle fausser les résultats d'une réaction de fixation ?

Nous avons fait à ce sujet les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE I

Sérum tuberculose cavitaire + globules rouges mouton = hémolyse.

Sérum témoin (sujet non tuberculeux) + globules rouges mouton = 0 hémolyse.

Le même sérum de tuberculeux chauffé à 56° ne dissout plus les globules rouges ; mais si on lui ajoute du complément, la dissolution se produit :

Sérum tuberculeux chauffé à 56° + globules rouges = 0 hémolyse.

Sérum tuberculeux chauffé à 56° + globules rouges + complément = hémolyse.

Ce sérum tuberculeux, grâce à sa propriété hémolytante, va peut-être bien provoquer l'hémolyse dans le tube de l'expérience de Bordet et Gengou.

Il n'en est rien. La réaction de fixation donne un résultat positif.

C'est que pour dissoudre les globules, ce sérum tuberculeux a besoin de complément ; celui-ci est capté par la sensibilisatrice tuberculeuse, plus active que la sensibilisatrice hémolytique.

EXPÉRIENCE 2

Inversement, le sérum de deux tuberculeux au début, ne possédant pas de propriétés hémolysantes pour les globules rouges de mouton, donne une réaction de fixation négative.

EXPÉRIENCE 3

Globules rouges sensibilisés + sérum tuberculeux cavitaire 56° = hémolyse presque complète.

Globules rouges sensibilisés + sérum témoin 56° = 0 hémolyse.

Dans ce cas, le sérum tuberculeux, chauffé à 56° (1), possède la propriété de dissoudre les globules rouges

(1) La chauffe des sérums a toujours été faite très scrupuleusement.

sensibilisés en l'absence de complément. C'est la seule fois que nous ayons observé un pareil résultat.

On comprend que ce sérum va pouvoir amener une hémolyse dans le tube de la réaction de Bordet et Gengou, bien que le complément soit dévié par de la sensibilisatrice tuberculeuse.

En effet, dans le cas particulier, la réaction de fixation fut négative. Était-ce à cause de la présence de la propriété hémolytique du sérum tuberculeux à 56°, ou à cause de l'absence dans ce sérum de sensibilisatrice tuberculeuse ? On ne peut répondre à cette question.

Dans tous les cas, les expériences précédentes nous ont montré que la tuberculine ne possédait qu'un faible pouvoir de fixation du complément, le sérum tuberculeux aucun.

Il était donc inutile de faire avant chaque expérience de réaction de fixation une détermination préliminaire du pouvoir fixateur du sérum tuberculeux et de la tuberculine.

D'autre part, le pouvoir hémolytique du sérum tuberculeux ne pouvant, sauf dans le cas exceptionnel de l'expérience 3, masquer la réaction de fixation, il n'y avait pas lieu de s'en préoccuper.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

18 sérums caverne ont présenté	11 fois	une réaction de fixation	positive
—	—	7 fois	— négative
11 sérums tuberculeux au début	8 fois	—	positive
—	—	3 fois	— négative
26 sérums témoins (asystolie, 19 fois	—	—	négative
néphrite, pneumonie ou sujets			
normaux)	7 fois	—	positive

Autrement dit, la réaction de fixation a été positive chez les tuberculeux dans 66 o/o des cas (chez les tuber-

culeux au début dans 72 o/o, chez les tuberculeux cavitaires dans 61 o/o des cas).

Chez les sujets cliniquement non tuberculeux, la réaction a été positive dans 27 o/o des cas.

Rappelons que les chiffres obtenus d'après les données des différents auteurs sont :

69 o/o de réaction de fixation positive chez les tuberculeux ;

20 o/o de réaction de fixation positive chez les non tuberculeux.

Chez quatre pneumoniques non tuberculeux, nous avons trouvé trois fois la réaction de fixation positive.

La tuberculine seule jouit-elle de la propriété de donner la réaction de fixation avec le sérum tuberculeux ? Ou bien d'autres substances l'ont-elles aussi ?

Des séro-réactions faites simultanément avec de la tuberculine et de la toxine typhique (culture de bacille d'Eberth sur bouillon vieille de 1 an) ; d'autres, faites simultanément avec de la tuberculine et de l'extrait aqueux de foie de grenouille, nous ont donné une réaction de fixation positive avec la tuberculine, négative avec la toxine typhique et avec l'extrait de foie de grenouille.

Il semble donc que la tuberculine intervienne d'une façon spécifique dans notre réaction.

CHAPITRE V

La réaction de fixation du sérum tuberculeux est-elle due à une sensibilisatrice ?

SOMMAIRE :

Comparaison de la réaction de fixation tuberculeuse avec la réaction de Bordet et Gengou pour la fièvre typhoïde due à une sensibilisatrice, et avec la séro-réaction de Wassermann non due à une sensibilisatrice.

Dans la réaction de fixation de la tuberculose, il y a spécificité de l'antigène, spécificité qui n'existe pas dans la réaction de Wassermann, mais qui est une des caractéristiques de celle de Bordet et Gengou. Il y a donc là un caractère qui rapproche la réaction de fixation tuberculeuse de la réaction de Bordet et Gengou et l'éloigne de la séro-réaction de Wassermann.

Dans le sérum tuberculeux, de même que dans celui du typhoïdique, et à l'opposé de celui du syphilitique, on a décelé d'une façon directe la présence d'agglutinines. L'existence d'un anticorps d'une catégorie (agglutinines) engage à faire admettre celle de l'anticorps de l'autre catégorie (sensibilisatrices).

Par contre, l'inconstance de la réaction de fixation chez les tuberculeux s'oppose à la constance de celle-ci chez les typhoïdiques et s'approche de l'irrégularité de la séro-réaction de Wassermann chez les syphilitiques. Cette inconstance peut faire penser que la réaction n'est pas due à une sensibilisatrice, car celle-ci doit exister régulièrement dans tous les cas d'une infection donnée.

Mais l'inconstance de l'agglutino-réaction tuberculeuse nous montre que l'anticorps agglutinant est inconstant; nous pouvons penser que l'anticorps « sensibilisatrice » l'est également. Si bien que l'inconstance de la réaction de fixation tuberculeuse chez les tuberculeux ne prouve pas que celle-ci n'est pas due à une sensibilisatrice.

Nous concluons donc que la réaction de fixation tuberculeuse est due à l'existence d'une sensibilisatrice tuberculeuse.

Le sérum tuberculeux jouit, dans 66 o/o des cas, de la propriété de fixer le complément en présence de tuberculine Test.

Cette captation du complément est-elle due à l'existence d'anticorps se combinant à la tuberculine et déviant l'alexine ? Dans ce cas, la réaction de fixation de la tuberculose serait un phénomène de même ordre que celles de la fièvre typhoïde, du choléra, du rouget du porc, etc. : réactions que l'on admet, à l'heure actuelle, être dues à l'action de sensibilisatrices spécifiques se combinant de façon exclusive à l'antigène correspondant.

Ou bien le sérum tuberculeux, plus riche en globulines, en substances précipitables que le sérum normal, donne-t-il en présence non de la toxine tuberculeuse spécifique, mais de l'une des substances contenues dans la tuberculine Test : albumine, albumose, glycogène, lécithine, un précipité qui entraîne avec lui le complément et l'immobilise ?

La réaction de fixation de la tuberculose serait alors un phénomène du même ordre que la séro-réaction de Wassermann de la syphilis qui, ainsi que l'a prouvé Levaditi, est due à tout autre phénomène qu'à une combinaison « antigène-anticorps » et n'implique pas l'existence d'anticorps dans le sérum des syphilitiques.

Étudions les caractères de chacune de ces deux sortes de réactions de fixation : réaction où la déviation du complément est due à un anticorps (fièvre typhoïde) ; réaction où celle-ci n'est pas due à un anticorps (syphilis).

A. — La réaction de fixation de la fièvre typhoïde :

- 1° Est presque constante chez tous les typhoïdiques (elle n'a manqué que deux fois sur 61 cas) ;
- 2° Ne se produit qu'en présence du bacille d'Eberth (spécificate de l'antigène) ;
- 3° Ne se produit pas avec les autres immunsérums ;
- 4° Coïncide avec l'agglutino-réaction, qui prouve de façon indéniable l'existence d'un processus antimicrobien.

B. — Au contraire, la séro-réaction de Wassermann :

- 1° N'est pas constante dans la syphilis *en activité* ;
- 2° Se produit avec des antigènes non spécifiques ;
- 3° Se produit avec du sérum non syphilitique ;
- 4° Est la seule réaction pouvant prouver l'existence d'un anticorps.

La séro-réaction de la tuberculose :

- 1° N'est pas constante chez tous les tuberculeux ;
- 2° Se produit en présence d'un antigène spécifique et ne paraît

pas se produire en présence d'une autre substance non dérivée du bacille tuberculeux ;

3^o Existe chez 27 0/0 des non tuberculeux ;

4^o N'est pas la seule preuve de l'existence d'anticorps ;

car il existe également dans le sérum tuberculeux un anticorps agglutinant prouvé de façon indéniable par une agglutino-réaction ; une précipitine faisant apparaître un précipité dans une solution de tuberculine (1).

D'autre part, Wright et Levaditi montrent dans le sérum tuberculeux l'existence d'une substance favorisant l'action phagocytaire des leucocytes d'un animal quelconque, sur des bacilles tuberculeux. Ils l'appellent opsonine (2).

Le fait suivant (3) prouve d'une autre façon l'existence d'anticorps tuberculeux. Si l'on pratique sur des tuberculeux quelconques, non soumis à un traitement par des injections de tuberculine, la cuti-réaction avec de la tuberculine mélangée avec du sérum de tuberculeux immunisés contre la tuberculine, cette cuti-réaction donne des résultats négatifs ou presque négatifs.

Nous ne retrouvons plus dans la réaction de fixation de la tuberculose le caractère de *nécessité* de celle de la fièvre typhoïde.

Or les sensibilisatrices existent d'une façon constante, dans tous les cas d'une infection donnée. Si donc, la réaction de fixation est inconstante dans une affection,

(1) MARZAGALLI. — Annali del Istituto Maragliano, 1904. BONOME, centrbl. f. Bakt, 1907.

(2) Voir Presse médicale, 1908.

(3) PICKERT et LEWENSTEIN. — Eine neue Methode zur Prüfung der tuberkulinimmunität. Deutsche med. Woch, 1908, n° 51.

c'est qu'elle n'est pas produite par une sensibilisatrice, mais due à l'action de certains composés chimiques du sérum ; comme dans le cas de la séro-réaction de Wassermann.

Nous objecterons que l'agglutino-réaction qui ne peut guère s'expliquer autrement que par l'existence d'un anticorps, n'existe que dans 87 o/o des cas de tuberculose, et chez 33 o/o de sujets non tuberculeux d'après Arloing et Courmont.

L'anticorps tuberculeux agglutinant est donc loin, lui aussi, d'être constant chez les tuberculeux.

Cette différence entre la variabilité de la présence des anticorps dans la tuberculose et la constance de celle des anticorps dans la fièvre typhoïde par exemple, ne peut étonner : la tuberculose est une maladie locale ; les bacilles de Koch se cantonnent en un coin de l'organisme, sont entourés de tissu fibreux isolant ; leur nombre est restreint ; ils ne provoquent souvent aucune réaction générale appréciable ; ils n'émettent que très peu de toxines diffusibles, et n'agissent que localement par leurs poisons adhérents (Mosny et Bernard) ; tandis que la fièvre typhoïde est une maladie aiguë, une lutte de tout l'organisme contre l'envahissement du microbe et contre l'action toxique de ses produits de sécrétion.

Nous concluons donc, d'après tout ce qui vient d'être dit, que la réaction de fixation tuberculeuse, par ses caractères, se rapproche beaucoup plus de la réaction de Bordet et Gengou pour la fièvre typhoïde, que de la séro-réaction de Wassermann pour la syphilis et qu'elle est due à la présence, dans le sang tuberculeux, d'une sensibilisatrice.

Ajoutons que l'existence de cette sensibilisatrice a pu être démontrée d'une autre façon.

Nicolle a prouvé que la sensibilisatrice exerce une action « lytique » pouvant parfois être mise en évidence par action directe sur l'antigène -- mais le plus souvent inappréciable à nos moyens d'investigation actuels.

Or Marzagalli et Figari (1) ont démontré chez les tuberculeux l'existence de bactériolysines agissant sur le bacille de Koch.

Comme la sensibilisatrice est, toujours d'après Nicolle, la seule substance jouissant du pouvoir « lytique » la découverte de Margazelli et Figari est une preuve convaincante de l'existence de la sensibilisatrice tuberculeuse.

(1) MARZAGALLI et FIGARI. — *Annali del Istituto Maragliano*, 1904.

CHAPITRE VI

Comparaison entre le mécanisme de la réaction de fixation et celui des ophtalmo, cuti, sous-cuti-réactions. Etude des différents anticorps tuberculeux.

SOMMAIRE :

D'après la théorie de Nicolle, tout processus biologique de défense de l'organisme se manifeste par la production de *coagulines* et de *lysines*. L'existence d'une coaguline chez les tuberculeux est facile à montrer. L'existence d'une lysine est prouvée, directement d'abord, ensuite par les phénomènes d'anaphylaxie connus sous le nom d'ophtalmo, cuti, sous-cuti-réactions — car une lysine, tout en étant un anticorps de défense, en même temps qu'elle dissout les microbes ou les toxines, en dégage des « endotoxines » dangereuses, amenant des symptômes d'intoxication plus ou moins graves.

Faut-il admettre, avec Nicolle, que la sensibilisatrice démontrée par la réaction de fixation, est identique à cette

lysine ? La coïncidence de l'existence des deux réactions : réaction de fixation et réaction à la tuberculine (ophtalmo, cuti, sous-cuti-réactions) n'est pas admise par tous les auteurs, au contraire. Mais un certain nombre de faits expérimentaux rend vraisemblable — sinon démontrée — l'identité de la sensibilisatrice et de la lysine.

Les ophtalmo, cuti, sous-cuti-réactions à la tuberculine (que nous désignerons sous le terme général de *tuberculino-réactions*) ne sont autres que des phénomènes d'anaphylaxie, analogues à ceux qu'a découverts Richet, qu'ont étudiés Arthus, Th. Smith, etc. L'anaphylaxie est un processus exactement opposé, en apparence, à l'immunité. A la suite de l'injection d'une toxine, un organisme, au lieu d'acquérir à l'égard de l'action de cette toxine, une résistance plus grande qu'auparavant, devient, au contraire, hypersensible vis-à-vis d'elle.

Le phénomène est des plus faciles à démontrer. Soient deux lapins. Faisons à l'un une injection d'une substance, toxique ou non, qui jouit de la propriété de faire apparaître l'anaphylaxie.

Douze jours plus tard, faisons à chacun des deux lapins, une injection de la même substance que la première fois, à une dose très faible, elle sera absolument inoffensive pour le lapin n'ayant pas encore reçu d'injection. L'autre lapin au contraire présentera des symptômes d'intoxication générale très graves. On dit que ce dernier était en état d'*anaphylaxie*, et on démontre que cet état est dû à l'existence, dans son sérum, d'une substance spéciale, l'*anaphylactine*, qui augmente l'action du poison correspondant.

Ce phénomène de l'anaphylaxie constitue actuellement la question la plus intéressante de la science biologique. Il est encore mal connu, mais semble ressortir d'une loi

générale régissant l'action sur l'organisme animal, de tous les antigènes.

Dans la tuberculose comme dans probablement toutes les maladies, il y a production de substances anaphylactisantes. Les diverses tuberculino-réactions sont comparables à la deuxième injection de toxine faite à notre lapin de tout à l'heure ; elles donnent lieu à des phénomènes toxiques locaux ou généraux, que n'éprouverait pas un sujet sain ou un tuberculeux non en état d'anaphylaxie.

Il se produit donc — pensait-on il y a quelque temps — chez les tuberculeux, un double processus : un processus d'anaphylaxie, un processus de défense, d'immunisation, dus, le premier à une anaphylaxine, le second à un anticorps, chacune de ces substances étant décelable par une réaction différente ; l'une, par la tuberculino-réaction, l'autre, par la réaction de fixation.

En réalité, si les deux processus d'anaphylaxie et de défense coexistent, il ne sont pas dus à des substances distinctes ; les unes favorisant l'action de la toxine tuberculeuse ; les autres, l'enrayant : des anaphylaxines et des anticorps. Chose curieuse, c'est le même corps qui produit les phénomènes d'hypersensibilisation et de défense. Il n'y a pas d'anaphylaxines, il n'y a que des anticorps. C'est du moins ce que l'on admet actuellement, d'après les idées de Nicolle.

Rappelons que cet auteur admet, dans tout processus biologique de défense, la formation de deux sortes d'anticorps :

Les *coagulines* ; les *lysines*.

Les *coagulines* agissent sans complément, et produisent des condensations, des rétractions de l'antigène : tels les agglutinines.

Les *lysines* ont besoin du complément pour agir. Elles produisent des dissociations, des désorganisations des toxines ou des microbes, les détruisant ainsi, mais, en même temps, en libérant les « endotoxines vraies » ; d'où une action toxique sur l'organisme, qui n'est autre que l'ancienne « action anaphylactisante », coïncidant avec la lyse de l'antigène, quand une quantité assez forte de ce dernier est brusquement introduite dans l'organisme.

Ces lysines ne peuvent se prouver — en dehors de leur action anaphylactisante — dans la plupart des cas que par la réaction de fixation. On les a appelées, autrefois, les sensibilisatrices.

Dans le cas de la tuberculose, retrouvons nous ces deux sortes d'anticorps de Nicolle : les coagulines et les lysines ?

L'existence d'une *tuberculino* ou *tuberculo-coaguline* doit être admise : l'agglutino-réaction d'Arloing et Courmont le prouve d'une façon évidente.

On prouve d'autre part (1) directement l'existence d'une précipitine tuberculeuse, grâce à laquelle du sérum de tuberculeux détermine un précipité dans une solution de tuberculine à laquelle il est ajouté.

Une précipitation et une agglutination sont probablement dues à une seule et même substance, agissant différemment selon les conditions dans lesquelles elle se trouve placée ; ou, si les deux phénomènes sont causés par deux substances différentes, ces deux subs-

(1) MARZAGALLI et FIGARI. — *Loc. cit.* Remarquons que cette expérience ne prouve pas de façon certaine l'existence d'une précipitine anti-tuberculineuse dans le sérum des tuberculeux.

tances sont très voisines, et rentrent toutes deux dans le groupe des « coagulines ».

L'existence d'une *lysine tuberculeuse* doit également être admise. Elle a été en effet démontrée directement (1); elle est démontrée encore par l'apparition des phénomènes de réaction, générale ou locale, provoqués par l'introduction dans l'organisme entier ou en une région limitée de celui-ci, de tuberculine.

La lysine tuberculeuse du sérum tuberculeux, répétons-le, attaque la toxine, en libère les « endotoxines vraies » d'où symptômes d'intoxication générale ou de réaction locale, qui ne se produiront pas chez un sujet sain. Enfin l'existence d'une *sensibilisatrice* antituberculeuse nous semble devoir être admise, ainsi que nous l'avons dit dans le chapitre précédent. Mais faut-il admettre, comme le veut la théorie de Nicolle, que cette sensibilisatrice prouvée par la réaction de fixation et cette lysine qui donne lieu aux tuberculino-réactions, sont une seule et même substance ? Un fait qui parlerait en faveur de cette identification, serait une simultanéité entre l'apparition de la réaction de fixation et de la réaction à la tuberculine.

Certains auteurs ont au contraire trouvé que la réaction de fixation n'apparaît chez les tuberculeux traités par des injections de tuberculine qu'une fois que celles-ci ne provoquent plus de réaction, et qu'elle disparaît quand reparait la tuberculino-réaction. (Citron ; Bauer).

D'autres auteurs ont, il est vrai, contredit ces faits : Cohn, par exemple, montre que des sujets tuberculeux, non tuberculinisés, donnent la réaction de fixation, tout en réagissant à l'injection de tuberculine, et réciproquement.

(1) MARZAGALLI et FIGARI, — *Loc. cit.*

Armand-Delille constate, d'une façon plus précise, le parallélisme entre la cuti et la séro-réaction.

Si les chiffres indiquant la fréquence des tuberculino-réactions et des réactions de fixation positives, étaient très voisins, on pourrait se dire que les deux réactions sont dues à la même substance, sans oser, bien entendu, l'affirmer d'après cette seule preuve :

Or la réaction de fixation existe chez	65 o/o des tub.
les cuti et ophtalmo-réactions.....	82 o/o —
la réaction agglutinante.....	87 o/o —

Donc rien à déduire de ces chiffres.

D'autre part, les tuberculino-réactions sont surtout fréquentes chez les tuberculeux au début, de même que la réaction d'agglutination; elles manquent au contraire souvent chez les tuberculeux avancés.

Au contraire, la fréquence de la réaction de fixation est la même chez les tuberculeux à toutes les périodes.

On ne peut donc rien conclure des faits constatés chez l'homme; la question des rapports entre les tuberculino-réactions et la réaction de fixation chez le tuberculeux est encore à étudier.

Les faits expérimentaux qui pourraient nous éclairer sont très peu nombreux — ou du moins, en avons-nous trouvé peu dans nos investigations bibliographiques.

1° Les animaux préalablement injectés avec de la tuberculine brute présentent des phénomènes généraux graves et meurent beaucoup plus vite que les témoins après une inoculation intra-cérébrale de bacilles tuberculeux.

Chez les animaux ainsi anaphylactisés, la réaction de Bordet et Gengou était *positive* (1).

(1) SLATINEANU et DANIELOPOLU. — Sensibilisation du cobaye à l'inoculation intra-cérébrale de bacilles tuberculeux par une injection préalable de tuberculine. Société de Biologie de Bucarest, 18 mars 1909.

Cette simultanéité de la réaction de fixation et de l'état d'anaphylaxie expérimentale est d'ailleurs une règle générale.

Dans l'important travail qu'il a consacré à sa « conception générale des anticorps et de leurs effets », Nicolle a démontré que les sérums de cobayes rendus hypersensibles vis-à-vis de la toxine diphtérique, déviaient, alors que le sérum des cobayes immunisés vis-à-vis de cette toxine, ne déviait pas. D'où la conclusion que l'état d'hypersensibilité est lié à la présence dans le sang de la sensibilisatrice de Bordet et Gengou, et l'état d'immunité à l'absence de cette même substance.

Quelques mois après, Armand Delille (1) recherchant la valeur fixatrice du sérum des chevaux de l'Institut Pasteur de Paris, hyperimmunisés vis-à-vis de la toxine diphtérique « a pu constater que chez un certain nombre d'entre eux qui déviaient fortement le complément, il y avait eu pendant un certain temps des œdèmes, c'est-à-dire des accidents d'anaphylaxie allant même jusqu'à nécessiter l'interruption du traitement, tandis que chez les animaux qui ne déviaient pas du tout, les injections de toxine n'avaient jamais produit aucun accident ». Il semble bien, concluait-il, qu'il existe un rapport entre le pouvoir de déviation du complément et l'état d'anaphylaxie.

Avec une technique différente, Poujol et Delanie (2) ont trouvé la même absence de sensibilisatrice chez cinq chevaux n'ayant pas eu d'accidents au cours de l'immunisation. Ils ont tenu compte de la quantité d'alexine

(1) Comptes rendus de la Soc. de biol., 7 nov. 1908.

(2) POUJOL et DELANIE. — Absence de déviation du complément par les sérums antidiphtériques de chevaux hyperimmunisés qui n'ont pas présenté d'accidents au cours du traitement. Soc. de Biol., 24 avril 1909, p. 614.

neutralisée par la toxine seule et par le sérum antitoxique seul (précaution recommandée par Sanadzé).

L'hypersensibilité et l'immunité ne sont d'ailleurs pas deux phénomènes opposés.

Chez les animaux immunisés contre le bacille tuberculeux (1), aussitôt après une injection de bacilles tuberculeux, il se produit une réaction fébrile immédiate : phénomène lié à l'hypersensibilité. Mais les animaux restent bien portants.

Des animaux non immunisés au contraire, n'ont pas la réaction fébrile immédiate — la fièvre n'apparaît chez eux que bien plus tard, et est due alors à une infection tuberculeuse à marche rapide bientôt suivie de mort.

D'autres recherches de V. Behring, Roemer-Marburg, Siebert, montrent que la tuberculose chronique expérimentale protège contre une réinfection mortelle pour un individu sain.

Ces faits expérimentaux nous font considérer comme possible, vraisemblable, l'identification des deux substances « l'anaphylaxine-lysine » tuberculeuse d'une part, la « sensibilisatrice » tuberculeuse de l'autre. Mais nous ne pouvons encore l'accepter comme démontrée, et il ne nous est pas permis, jusqu'à présent, d'admettre que le processus de la lutte antituberculeuse soit comparable en tous points au mécanisme général de défense mis en lumière par Nicolle.

(1) Spezifische Ueberempfindlichkeit und Tuberkuloseimmunität : Roemer Marburg. (Beiträge zur klinik der Tuberkulose u. spezifischen Tuberkulose-Forschung 1909.)

CHAPITRE VII

Le dosage de la sensibilisatrice.

SOMMAIRE :

Deux procédés de dosage ont été employés : en faisant varier le sérum tuberculeux, et en déterminant la dose à introduire pour empêcher l'hémolyse, ou en faisant varier le complément, et en recherchant la quantité à mettre pour provoquer l'hémolyse.

Les résultats que nous avons obtenus avec l'un ou l'autre de ces deux procédés ont été contradictoires ; nous n'avons d'ailleurs pas trouvé grande différence entre l'activité fixatrice du sérum suivant la période de la tuberculose.

Nous avons cherché à mesurer, dans quelques cas, la quantité des anticorps contenus dans le sérum tuberculeux. Pour cela nous avons mis dans une série de tubes, une quantité de sérum tuberculeux progressivement croissante ; nous devons voir ainsi quelle était la plus petite dose de ce sérum tuberculeux qu'il fallait joindre à 0 mgr. 8 de tuberculine pour neutraliser exactement les trois gouttes de complément.

Nous admettions donc que la quantité de complément fixé était proportionnelle à la quantité de sensibilisatrice employée : hypothèse légitime, puisque les recherches de Rémy (1) montrent qu'en présence d'un excès d'alexine, l'intensité d'une hémolyse est proportionnelle aux doses de sensibilisatrice intervenant dans la réaction.

Autrement dit, plus il y a de sensibilisatrice dans le mélange antigène-immunsérum et plus il y a de complément fixé.

Donc, plus nous introduirons d'anticorps tuberculeux dans les tubes Bordet et Gengou, plus grande sera la quantité de complément fixé et plus faible l'hémolyse.

Nous disposons notre expérience comme suit :

Tube 1.	—	3 gouttes compl.	—	0.8 tuberculine.	—	1 goutte sér. tuberc.
» 2	»	»	»	»	2	»
» 3	»	»	»	»	3	»
» 4	»	»	»	»	4	»
» 5	»	»	»	»	5	»

Puis dans chaque tube nous versions une goutte de globules rouges sensibilisés.

Nous avons opéré avec deux sérums de caverneux, avec un sérum de sujet à la période de ramollissement.

Dans le premier cas (sérum de caverneux) une seule goutte de sérum tuberculeux provoquait une fixation de complément assez intense pour empêcher l'hémolyse. A plus forte raison, 2, 3, 4, 5 gouttes.

Dans un second cas (ramollissement) :

Dans le tube 1 il y avait hémolyse					
»	»	2	»	»	légère.
»	»	3	»	»	moindre.
»	»	4	»	»	très faible.
»	»	5	»	»	nulle.

(1) REMY. — Contribution à l'étude des sérums hémolytiques. Annales Inst. Past., déc. 1905, p. 766.

Dans le troisième cas (caverne), une seule goutte empêcha encore complètement l'hémolyse ; mais celle-ci se marqua avec six gouttes. Il est probable que dans ce cas, la propriété hémolysante du sérum tuberculeux, dont nous avons parlé plus haut, produisait son action.

Un autre moyen de doser l'anticorps consistait à rechercher quelle quantité de complément était capable de neutraliser trois gouttes de sérum tuberculeux en présence de 0.8 de tuberculine.

Au lieu de faire varier, comme tout à l'heure, la sensibilisatrice, nous ferons varier le complément.

Tube 1 : 3 gouttes sér. tuberc., 0.8 tuberculine, 1 goutte complément.

» 2	»	»	»	»	2	»	»
» 3	»	»	»	»	3	»	»
» 4	»	»	»	»	4	»	»
» 5	»	»	»	»	5	»	»

Cette fois, ce n'est plus le moment où l'hémolyse ne se produit plus, mais celui où elle commence à se montrer, d'après lequel on mesure l'activité de la sensibilisatrice.

Nous avons fait la recherche sur cinq sérums :

1 induration :	hémolyse légère avec 3 gouttes compl.,	complète avec 5
1 »	» à partir de 2	» »
1 ramollissement hém.	légère avec 3	» » » » 4
1 caverne	» 2	» » » » 4
1 »	» 2	» » » » 5

Dans chacune de ces cinq expériences, une expérience de contrôle montra qu'avec du sérum non tuberculeux, l'hémolyse était complète avec trois gouttes de complément.

Il y a, pouvons-nous conclure, peu de différence entre

les sérums des tuberculeux aux différents stades, au point de vue de l'énergie de la sensibilisatrice.

Dans trois cas, nous avons dosé la sensibilisatrice en même temps par les deux procédés indiqués et nous avons obtenu des résultats contradictoires.

1° Sérum caverne : (expérience *a*) avec 1 goutte de sérum tuberculeux, 0 hémolyse (3 gouttes complément).

En opérant de la façon inverse (expérience *b*).

3 gouttes de sérum tuberculeux, 1 goutte compl., 0 hémol.

»	»	»	2	»	»	»	légère.
»	»	»	3	»	»	»	plus forte.
»	»	»	4	»	»	»	complète.

Dans l'expérience *a*, 1 goutte de sérum tuberculeux neutralise 3 gouttes de complément ; dans l'expérience *b*, 3 gouttes de sérum tuberculeux, au lieu de neutraliser $3 \times 3 = 9$ gouttes de complément, n'en neutralisent que 4.

2° Autre sérum caverne :

a) 1 goutte de sérum tuberculeux, 0 hémolyse (3 gouttes complément).

b) 3 » » » 1 goutte compl., 0 hémol.
 » » ». 2 » » hémol. incomplète
 » » » 5 » » » complète

Même remarque que pour le cas précédent.

Sérum de malade atteint de tuberculose à la période de ramollissement.

a) Il faut trois gouttes de sérum tuberculeux pour empêcher l'hémolyse en présence de trois gouttes de complément ;

b) L'expérience inverse montre également qu'il faut trois gouttes de complément pour provoquer l'hémolyse en présence de trois gouttes de sérum tuberculeux.

Dans cette dernière expérience, les résultats obtenus par les deux procédés sont concordants.

Nous ne pouvons donner d'explication de ce phénomène de non concordance obtenu dans les deux premières expériences.

Peut-être est-il dû à ce que les réactions se passent différemment suivant la façon dont sont mises en présence les substances actives.

On voit aussi que dans nos expériences, nous n'avons pas trouvé de grandes différences en énergie fixatrice, entre les sensibilisatrices tuberculeuses provenant des malades à différentes périodes.

CHAPITRE VIII

Les anticorps tuberculeux existent-ils dans les différents liquides de l'organisme autres que le sérum sanguin.

SOMMAIRE :

Le nombre des recherches au sujet du passage de la sensibilisatrice tuberculeuse dans le liquide céphalo-rachidien ou de pleurésie, est trop peu élevé pour qu'on en puisse tirer quelque conclusion.

Dans l'urine, il nous semble qu'il existe chez tous les sujets, une substance qui empêche l'hémolyse ; la recherche de la sensibilisatrice y est donc impraticable.

La sensibilisatrice semble passer du sang de la mère au sang du fœtus.

Les anticorps tuberculeux passent-ils dans l'urine, le liquide pleural, le liquide céphalo-rachidien ?

Etudions cette question, par comparaison, pour les anticorps tuberculeux et pour les anticorps des autres maladies.

1° *Agglutinines typhiques* (1). — Le sang est l'humeur de l'économie possédant au maximum, le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille d'Eberth. La sérosité des vésicatoires le possède à un haut degré. Dans l'urine la réaction est inconstante, apparaissant et disparaissant d'un jour à l'autre, et le pouvoir agglutinant y est faible, alors même qu'il est considérable dans le sérum sanguin.

Le liquide d'œdème, la sérosité du pus, la sérosité péritonéale, pleurale, péricardique, présentent un pouvoir agglutinatif plus ou moins puissant ; le pouvoir agglutinatif peut cependant manquer dans la plèvre ; il peut exister dans le lait des nourrices atteintes de fièvre typhoïde, dans les larmes, la bile. Mais il manque dans le liquide céphalo-rachidien.

La réaction agglutinante peut passer de la mère au fœtus mais ce passage est inconstant et en général incomplet.

2° *Agglutinines tuberculeuses*. — Dans les sérosités pathologiques (épanchement pleural, péritonéal), Courmont a trouvé un pouvoir agglutinatif. Widal et Ravaut, dans 11 liquides pleuraux tuberculeux, ont trouvé 9 fois l'agglutinine ; dans 11 pleurésies non tuberculeuses, ils ne l'ont trouvée dans aucun cas. D'autres auteurs obtinrent des résultats analogues. La sérosité pleurale possède même le plus souvent un pouvoir agglutinatif plus marqué que le sérum sanguin, contrairement à ce qui s'observe dans la fièvre typhoïde.

Il semblerait donc que, dans la tuberculose des séreuses, la substance agglutinante diffusât de la séreuse dans la circulation générale. Cependant, dans 2 cas de

(1) BORDET et GENGOU. — *Loc. cit.*

Besançon et Griffon le sérum donnait une agglutino-réaction positive et le liquide pleural, une négative.

Nous n'avons pas trouvé de renseignements relatifs à la présence des sensibilisatrices typhiques dans les liquides organiques autres que le sérum.

Pour la syphilis, la réaction de fixation n'est pas due à l'existence d'anticorps ; il est néanmoins intéressant de rechercher quels sont les liquides organiques qui la donnent.

Il semble que la séro-réaction de Wassermann du liquide céphalo-rachidien n'est positive que dans les cas d'affections syphilitiques du système nerveux central ; dans la syphilis ordinaire, elle est négative dans ce liquide alors qu'elle est positive dans le sérum. Avec l'urine, Esmein et Paron (1) ont obtenu une réaction de Wassermann négative, alors qu'elle était positive dans le sérum.

Dans le sang d'un malade atteint de cirrhose du foie syphilitique, ils trouvèrent une réaction de Wassermann faible, très forte au contraire dans le liquide d'ascite.

Dans le sérum des malades atteints d'échinococcose, Paron et Lambry (2) montrent par la réaction de fixation l'existence de sensibilisatrices spécifiques. Ces anticorps ne passent dans le liquide céphalo-rachidien que dans le cas d'affections échinococciques du cerveau ou de la moelle.

Dans le cas de kyste hydatique chez les femmes enceintes, la réaction de fixation, positive chez la mère, fut négative chez le fœtus.

(1) Archives générales de médecine, février 1909.

(2) Soc. Biol., 20 mars 1909.

Enfin, pour la tuberculose, Citron a trouvé chez un malade la réaction de fixation dans le sang et le liquide pleural. Slatineanu et Danielopolu (1) trouvent que la réaction de fixation est plus constante dans les liquides d'exsudats pleuraux que dans le sérum sanguin, résultat d'accord avec ceux que donne la réaction d'agglutination, et qui plaide en faveur de la formation locale des anticorps.

Nous n'avons eu l'occasion de rechercher la réaction de fixation que dans deux cas de pleurésie tuberculeuse.

1^o Malade n'ayant aucun symptôme de tuberculose pulmonaire, mais dans le liquide pleural duquel il existe une lymphocytose très accentuée, pleurésie survenue d'ailleurs très insidieusement.

Le sérum et le liquide pleural donnent une réaction de fixation négative.

2^o Tuberculeux très avancé atteint de pleurésie.

Trois expériences :

La première fois : avec le sérum sanguin : réaction de fixation faible ;

Avec le liquide pleural : réaction de fixation plus forte.

Trois jours plus tard, du sang et du liquide pleural sont repris chez notre malade.

Le sang et le liquide pleural donnent tous deux une réaction de fixation négative.

L'expérience est recommencée le lendemain avec le sérum et le liquide pleural de la veille.

Le sérum donne une réaction de fixation négative.

Le liquide pleural donne une réaction de fixation très faiblement positive.

(1) Soc. Biol., Bucarest, 11 février 1909.

Nous ne pouvons donc rien conclure de ces deux cas.

Nous avons recherché la réaction de fixation sur douze urines de tuberculeux avancés et douze urines de sujets non tuberculeux.

Les douze urines de tuberculeux ont toutes donné une réaction de fixation positive.

Malheureusement, les douze urines de non tuberculeux l'ont donnée également.

Il semble donc qu'il existe dans l'urine un composé qui empêche l'hémolyse; aussi la recherche de la sensibilisatrice dans l'urine est-elle impossible.

Nous avons aussi recherché si la sensibilisatrice hémolytique d'un lapin préparé pour les globules rouges de mouton, à sérum dissolvant énergiquement ces globules rouges, passait dans l'urine du lapin.

Nous n'avons pu obtenir d'hémolyse des globules rouges de mouton à l'aide de cette urine.

Le liquide céphalo-rachidien d'individus sains, à quatre reprises, a donné une réaction de fixation négative.

Le liquide céphalo-rachidien d'une femme atteinte quelques années auparavant d'une tuberculose de l'appendice pour laquelle elle subit l'appendicectomie et d'une tuberculose rénale pour laquelle on lui fit la néphrectomie, femme qui, à son arrivée au service de M. le professeur Spillmann, n'avait aucun symptôme de tuberculose pulmonaire mais présenta des symptômes méningitiques (raideur de la nuque, phénomènes oculaires, coma), qui disparurent au bout de quelques jours, donna une réaction de fixation positive.

Le sang ne fut pas examiné.

Le liquide céphalo-rachidien d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire au début donna une réaction de fixation négative, mais son sérum également.

Une tuberculeuse très avancée, enceinte de 4 mois, donna une réaction de fixation positive. Le sang du fœtus également. Les sangs de la mère et du fœtus furent recueillis immédiatement après la mort.

CHAPITRE IX

Valeur clinique de la réaction de fixation tuberculeuse.

SOMMAIRE :

La réaction de fixation donne environ 65 o/o de cas positifs chez les tuberculeux et 25 o/o chez les non tuberculeux.

La séro-réaction d'Arloing et Courmont donne environ 87 o/o de cas positifs chez les tuberculeux et 33 o/o chez les non tuberculeux.

La cuti-réaction donne environ 82 o/o de cas positifs chez les tuberculeux et 42 o/o chez les non tuberculeux.

L'ophtalmo-réaction donne environ 83 o/o de cas positifs chez les tuberculeux et 19 o/o chez les non tuberculeux.

La réaction de fixation donne donc des résultats moins exacts que les autres procédés de recherche.

De plus, elle demande une manipulation fort longue et l'interprétation souvent difficile des résultats la rendent inutilisable en clinique.

La réaction de fixation donne-t-elle des résultats plus exacts ou moins exacts que les autres procédés de diagnostic de la tuberculose ?

1° *Réaction d'Arloing et Courmont.* — La séro-réaction d'agglutination existe, d'après Arloing et Courmont, dans 87 o/o des cas de tuberculose. Chez les sujets sains dans 33 o/o des cas.

Bezançon, Griffon, Philibert, Salomon ont obtenu des résultats analogues. Par contre, Beck et Rabinowitsch considèrent la séro-réaction comme sans aucune valeur diagnostique.

Les cas à séro-diagnostic négatif appartiennent presque tous à des tuberculoses graves (phtisie galopante, cavitaires), tandis que les tuberculoses discrètes et curables, les tuberculoses chirurgicales donnent une séro-réaction positive.

Dans certains cas, on peut voir le pouvoir agglutinant s'atténuer progressivement à mesure que s'aggrave la maladie. Remarquons que le contraire existe pour la réaction de fixation, elle est aussi fréquente chez les tuberculeux au début que chez les tuberculeux avancés.

2° La sous-cutané-réaction (injection de tuberculine dans le tissu cellulaire sous-cutané) peut faire défaut chez des tuberculeux à toutes les périodes et se montrer positive chez des sujets non tuberculeux et même absolument sains (nous n'avons pu trouver de chiffres).

3° *La cuti-réaction de von Pirquet.* — Réunissons toutes les statistiques que nous avons pu trouver.

AUTEURS	SUJETS TUBERCULEUX			NON TUBERCULEUX		
	Nombre de sujets	Réaction positive	Réaction négative	Nombre de sujets	Réaction positive	Réaction négative
Lemaire.....	18	16	»	55	22	»
Pirket.....	64 25	64 »	» 25	109 2	2	109 »
Ebenda.....	15	15	»	48	1	»
Bartholdy et Permin.....	151	151	»	50	40	»
Freund.....	14	14	»	»	»	»
Hirschler.....	44	44	»	»	»	»
Morelli.....	114	98	»	»	»	»
Gœbel.....	»	»	»	»	45 %	»
Hadlm.....	»	»	»	»	50 %	»
Hirschler.....	»	»	»	»	79 %	»
Oppert.....	»	70 %	»	»	43 %	»
Ebermann et Erlandsen...	»	83 %	»	»	17 %	»
Blumenfeld....	»	88 %	»	»	»	»

On voit que les résultats obtenus sont différents, suivant les auteurs. En en prenant une moyenne générale, on obtient les chiffres suivants :

Réaction positive chez les tuberculeux, 82 o/o.

— non tuberculeux, 42 o/o.

Si la cuti-réaction est très fréquente chez les tuberculeux, son énorme fréquence chez les non tuberculeux rend son emploi bien aléatoire en clinique.

4° *L'ophtalmo-réaction.* — Nous ne donnerons pas les chiffres des statistiques des différents auteurs, que nous avons tirés de l'excellente thèse de Y. Haladjan (1).

Nous avons additionné les résultats publiés par 30 auteurs :

Sur 1.000 cas de tuberculose, l'ophtalmo-réaction fut positive 830 fois.

Sur 1.828 cas d'affections autres que la tuberculose, elle fut positive 362 fois.

Autrement dit :

Ophtalmo-réaction positive chez les tuberculeux, 82 0/0
— — — non tuberculeux, 19 0/0

Remarquons la bizarre différence entre le chiffre des réactions positives chez les non tuberculeux, obtenues avec l'ophtalmo et la cuti-réaction (19 0/0 et 42 0/0).

Dans l'ophtalmo, de même que dans la cuti et la sous cuti-réaction, la réaction est bien plus fréquente chez les tuberculeux au début que chez les tuberculeux avancés.

On voit donc d'après ce qui vient d'être dit, que la réaction de fixation tuberculeuse donne des résultats beaucoup moins exacts que les autres procédés de diagnostic.

D'autre part, la manipulation qu'exige une recherche de réaction de fixation est fort longue ; enfin, et comme nous l'avons déjà dit, les résultats n'en sont pas toujours bien nets.

(1) L'ophtalmo-réaction à la tuberculine : sa valeur sémiologique. Thèse, Nancy, 1907.

APPENDICE

Autres procédés de diagnostic récents.

A. — MODIFICATION DE LA CUTI-RÉACTION

Auriculo-réaction de Tedeschi (1).

Afin de pouvoir plus facilement apprécier la légère induration consécutive à la cuti-réaction, l'auteur introduit par piqûre la tuberculine à la surface du pavillon de l'oreille ; la peau est là très mince, transparente, reposant sur un tissu dur ; aussi la plus petite réaction inflammatoire est-elle perceptible au toucher ou à la vue.

Rhino-réaction de Lafite-Dupont et Molinier (2)

Un tampon de coton gros comme une petite lentille est trempé dans une solution de tuberculine et appliqué sur la cloison nasale. 15 à 48 heures après apparaît une croûte.

(1) Arch. f. Kinderheil Kunde, 1907.

(2) Presse médicale, 13 mars 1909.

Intra-dermo réaction de Mantoux (1).

Une goutte d'une solution de tuberculine à 1/5000 obtenue en diluant une ampoule de 1 centimètre cube de solution mère de tuberculine de l'Institut Pasteur dans 49 centimètres cubes de sérum physiologique, est injectée à la face antérieure de la cuisse dans le derme. La réaction apparaît au bout de quelques heures sous forme d'une infiltration.

B. — MÉTHODES DE DIAGNOSTIC BASÉES SUR LES PROPRIÉTÉS PRÉCIPITANTES DU SÉRUM TUBERCULEUX

1° *Précipito-réaction de Stork (2).*

L'extrait éthéré du filtrat de bacilles de Koch en émulsion dans du sérum physiologique additionné d'acide phénique à 1/2 o/o donne une précipitation floconneuse avec le sérum des tuberculeux dans 75 o/o des cas, et n'en donne pas avec le sérum des non tuberculeux. La réaction se produit cependant chez les néoplasiques avancés, les diabétiques, les sujets atteints de maladies infectieuses, ou venant d'absorber du lait.

2° *Précipito-réaction de Joh. v. Szaboky (3).*

Le sérum de tuberculeux, ajouté à l'extrait d'organes tuberculeux, y fait apparaître un précipité.

(1) Académie des Sciences, 10 août 1908.

Voir aussi RÖMER. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischer Tuberkulose-Forschung. Tome 12, n° 1.

MORO. — Même revue, tome 12, n° 2.

WETZEL. — Même revue, tome 11, n° 3.

(2) Wiener klinische Wochenschrift, 27 février 1908.

(3) Zeitschr. f. Tub. Tome 14, n° 3.

CONCLUSIONS

1° Les travaux des auteurs qui ont recherché dans le sérum des tuberculeux, des sensibilisatrices par le procédé de la réaction de fixation de Bordet et Gengou, remontent à 1901. Ils montrent que ces sensibilisatrices peuvent apparaître, chez les animaux traités par des injections de tuberculine ou infectés par des cultures de bacilles de Koch, de même que chez les tuberculeux humains traités par des injections de tuberculine.

Chez les tuberculeux non traités par ces injections, l'existence de sensibilisatrices est admise comme fréquente, par les uns, comme très rare par les autres. Cependant, une statistique de tous les cas publiés donne un pourcentage de 69 o/o de réactions positives chez les tuberculeux, traités ou non par la tuberculine, et de 20 o/o chez les non tuberculeux.

2° Nos recherches, portant sur 29 tuberculeux et 26 sujets non traités, nous ont donné les résultats suivants :

Réaction positive chez 66 o/o de tuberculeux.

— — — 27 o/o de non tuberculeux.

Le sérum des tuberculeux ne semble pas avoir le pouvoir de fixer le complément en l'absence de tuberculine. Donc, il n'y a pas lieu de prendre les précautions recommandées par Sanadzé.

3° La réaction de fixation de la tuberculose, présente bien plus d'analogie avec la réaction de fixation de la fièvre typhoïde, qui est due à une sensibilisatrice, qu'avec celle de la syphilis, qui n'est pas due à une sensibilisatrice.

Nous en concluons que la réaction de fixation tuberculeuse est due à une sensibilisatrice spécifique.

4° Il existe, outre la sensibilisatrice prouvée par la réaction de fixation, dans le sérum tuberculeux, d'autres anticorps : une agglutinine, une précipitine, une lysine, une anaphylactine.

Faut-il accepter dans le cas de la tuberculose l'identification, proposée par Nicolle, de l'agglutinine, avec la précipitine d'une part ; de la lysine, de l'anaphylactine et de la sensibilisatrice, de l'autre ?

Un certain nombre d'arguments semblent militer en faveur de cette identification. Dans ce cas, le processus de défense de l'organisme contre la tuberculose rentrerait dans le cadre de la loi générale de Nicolle d'après laquelle tout antigène provoquerait chez un animal la formation de coaguline et de lysine.

5° Des expériences de dosage d'anticorps ne nous ont pas donné de résultats nets.

Nous n'avons pas non plus, faute d'expériences en nombre suffisant, pu savoir si la sensibilisatrice existait dans les liquides de l'organisme autres que le sérum sanguin.

Les recherches antérieures sur ce sujet sont également trop peu nombreuses pour qu'on en puisse tirer quelque conclusion.

Si nous en croyons une expérience unique, la sensibilisatrice tuberculeuse passe au sang du fœtus.

6° La réaction de fixation ne peut être employée en clinique. Elle donne des résultats trop fréquemment positifs chez les sujets sains (27 0/0); d'autre part, elle est trop compliquée et les résultats en sont souvent peu nets, si bien qu'on ne peut que difficilement se prononcer pour une réaction positive ou négative.

Vu :

Nancy, le 30 juin 1909.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
P. SPILLMANN.

Vu :

Nancy, le 30 juin 1909.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
GROSS.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 2 juillet 1909.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CH. ADAM.

Correspondant de l'Institut.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION. — Définition et classification actuelle des anticorps. — Le principe de la réaction de fixation de Bordet et Gengou	5
CHAPITRE PREMIER. — Applications de la réaction de Bordet et Gengou en pathologie générale et en clinique.	9
Etude de la séro-réaction de Wassermann	10
Technique de la réaction de Wassermann. — Simplifications et modifications proposées par différents auteurs (en note)	11
CHAPITRE II. — Causes d'erreur dans la réaction de Bordet et Gengou	16
CHAPITRE III. — La réaction de fixation de la tuberculose. Historique.	19
CHAPITRE IV. — Recherches personnelles sur la réaction de fixation de la tuberculose.	33
CHAPITRE V. — La réaction de fixation du sérum tuberculeux est-elle due à une sensibilisatrice ?	40

CHAPITRE VI. — Comparaison entre le mécanisme de la réaction de fixation et celui des ophtalmo, cuti, sous-cuti-réactions. — Etude des différents anticorps tuberculeux	46
CHAPITRE VII. — Le dosage de la sensibilisatrice . . .	54
CHAPITRE VIII. — Les anticorps tuberculeux existent-ils dans les différents liquides de l'organisme autres que le sérum sanguin	59
CHAPITRE IX. — Valeur clinique de la réaction de fixation tuberculeuse	65
APPENDICE. — Autres procédés de diagnostic récents . .	69
CONCLUSIONS :	71

